

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I**



**NUEVAS APLICACIONES  
SINTÉTICAS DE LOS CATIONES  
TRIFLILOXICARBENIO**

Directores:  
Prof. Dr. A. García Martínez  
Prof. Dr. A. Herrera Fernández

*Tesis Doctoral*  
**M<sup>a</sup> Dolores Molero Vílchez**  
Madrid, 1993

Este trabajo se ha desarrollado en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, gracias a la concesión de una beca de esta Universidad de Formación de Personal Investigador durante el período 1988-1992.

Esta Memoria se ha llevado a cabo bajo la dirección de los Profesores Dr. D. A. García Martínez y Dr. D. A. Herrera Fernández, a quienes agradezco su continua dedicación y ayuda.

Asimismo, quisiera expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han ayudado durante la realización de este trabajo, especialmente al Prof. Dr. D. Roberto Martínez Álvarez, D<sup>a</sup>. Alicia Herrera Úbeda y D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Luisa Laorden Gutiérrez, así como a mis compañeros de laboratorio, que me han animado continuamente.

Por último dar las gracias a mi familia, José M<sup>a</sup> y muy especialmente a mis Padres a quienes dedico esta Tesis.

## ÍNDICE

**ÍNDICE.**

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>ANTECEDENTES</b>	<b>8</b>
2.1	MECANISMOS DE REACCIÓN ENTRE EL ANHIDRIDO TRÍFLICO Y COMPUESTOS CARBONÍLICOS	9
2.1.1	Reactividad de cetonas	11
2.1.2	Reactividad de aldehídos	16
2.1.3	Reactividad de ácidos carboxílicos	17
2.1.4	Reactividad de amidas	20
2.2	REACTIVIDAD GENERAL DEL GRUPO TRIFLATO	23
2.3	APLICACIONES SINTÉTICAS	25
<b>3.</b>	<b>PARTE TEÓRICA</b>	<b>30</b>
3.1	PLAN DE TRABAJO	31
3.2	REACCIONES DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS $\alpha$ -FUNCIONALIZADOS CON $\text{Ti}_2\text{O}$ : MECANISMOS Y APLICACIONES SINTÉTICAS	33
3.2.1	Reacción de cetonas $\alpha$ -halogenadas	33
3.2.2	Reacción de $\alpha$ -alcoxicetonas	40
3.2.3	Reacción de $\beta$ -cetoesteres	41
3.3	REACCIONES DE DERIVADOS CARBOXÍLICOS CON $\text{Ti}_2\text{O}$ : MECANISMOS Y APLICACIONES SINTÉTICAS	52
3.3.1	Reacción de esteres y ácidos carboxílicos	52
3.3.1.1	Esteres y ácidos alifáticos	55
3.3.1.2	Esteres y ácidos aromáticos	70
3.3.2	Reacción de cloruros de ácido y amidas	87

<b>4.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>89</b>
4.1	PREPARACIÓN DE $\text{Tf}_2\text{O}$	91
4.2	SÍNTESIS GENERAL DE 5-HALOPIRIMIDINAS	91
4.2.1	Síntesis de 5-cloro-2,4,6-trime- tilpirimidina	92
4.2.2	Síntesis de 5-iodo-2,4,6-trime- tilpirimidina	93
4.2.3	Síntesis de 5-bromo-4-fenil-2,6-dime- tilpirimidina	94
4.2.4	Síntesis de 8-cloro-2,4-dime- til-5,6,7,8-tetrahidrobenzopirimidina	96
4.2.5	Síntesis de 5-bromo-2,4,6-trife- nilpirimidina	98
4.2.6	Síntesis de 5-cloro-2,4,6-trife- nilpirimidina	99
4.2.7	Síntesis de 5-cloro-2,4-difenil-6-me- tilpirimidina	100
4.3	REACCIONES DE ACETILACETATO DE ETILO CON $\text{Tf}_2\text{O}$	102
4.3.1	Síntesis general de 2,6-dialquil-3-car- betoxi- $\gamma$ -pironas	102
4.3.1.1	Síntesis de 3-carbetoxi-2,6-di- metil- $\gamma$ -pirona	103
4.3.1.2	Síntesis de 3-carbetoxi-2,6-di- propil- $\gamma$ -pirona	106
4.3.2	Reacción de acetilacetato de etilo con $\text{TfOH}$	107
4.3.3	Reacción de acetilacetato de etilo con $\text{Tf}_2\text{O}$ /Base	109
4.3.4	Reacción de acetilacetato de etilo con $\text{Tf}_2\text{O}$ a baja temperatura	112

4.3.4.1	Síntesis de 2,6-dimetil-2-metilcarbeto-1,3-dioxin-4-ona . . . . .	112
4.3.4.2	Reacción de 2,6-dimetil-2-metilcarbeto-1,3-dioxin-4-ona con dimetilcianamida . . . . .	116
4.4	SÍNTESIS GENERAL DE ARILCETONAS . . . . .	118
4.4.1	Síntesis de benzofenona . . . . .	118
4.4.2	Síntesis de 4-metilbenzofenona . . . . .	119
4.4.3	Síntesis de 4-bromobenzofenona . . . . .	120
4.4.4	Síntesis de 4-metoxibenzofenona . . . . .	121
4.4.5	Síntesis de 4,4'-dimetilbenzofenona . . . . .	123
4.4.6	Síntesis de 4-cloro-4'-metilbenzofenona . . . . .	124
4.4.7	Síntesis de 3,5,4'-trimetilbenzofenona . . . . .	125
4.4.8	Síntesis de 2,4'-dimetilbenzofenona . . . . .	126
4.4.9	Síntesis de 2,4-dimetilbenzofenona . . . . .	128
4.4.10	Síntesis de 3,4-dimetilbenzofenona . . . . .	128
4.4.11	Reacción de benzoato de metilo con $\text{Tf}_2\text{O}$ y nitrobenzono . . . . .	129
4.4.12	Reacción de benzoato de metilo con $\text{Tf}_2\text{O}$ . . . . .	131
4.4.13	Síntesis de 4-metoxipentano-fenona . . . . .	133
4.5	SÍNTESIS GENERAL DE 4-ALCOXIPYRIMIDINAS . . . . .	135
4.5.1	Síntesis de 4-fenoxi-2,6-dimetilpirimidina . . . . .	136
4.5.2	Síntesis de 4-etoxi-2,5,6-trimetilpirimidina . . . . .	138
4.5.3	Síntesis de 5-butil-4-etoxi-2,6-dimetilpirimidina . . . . .	139

4.5.4	Síntesis de 4-etoxi-2,6-dimetil- pirimidina . . . . .	140
4.5.5	Síntesis de 4-butoxi-2,5,6-trimetil- pirimidina . . . . .	142
4.5.6	Síntesis de 4-etoxi-5-fenil-2,6-dimetil pirimidina . . . . .	144
4.6	SÍNTESIS GENERAL DE 3-ALCOXIISOQUINOLINAS . . .	146
4.6.1	Síntesis de 3-etoxi-1-metiliso- quinolina . . . . .	147
4.6.2	Síntesis de 1-fenil-3,6,7-trimetoxi- isoquinolina . . . . .	150
4.6.3	Síntesis de 1-metil-3,6,7-trimetoxi- isoquinolina . . . . .	151
4.6.4	Síntesis de 1,6-dimetil-3-metoxi- isoquinolina . . . . .	153
4.6.5	Síntesis de 1-(3,4-dimetoxiben- cil)-3,6,7-trimetoxiisoquinolina . . . . .	155
4.7	REACCIONES DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS . . . . .	158
4.7.1	Síntesis de N-fenilacetilbenzamida . . . . .	159
4.7.2	Síntesis de N-fenilacetilacetamida . . . . .	160
4.7.3	Síntesis de N-(p-clorofenil)acetil acetamida . . . . .	161
4.7.4	Reacción de ácido propiónico con Tf <sub>2</sub> O y pivalonitrilo . . . . .	163
4.7.5	Reacción de ácido propiónico con Tf <sub>2</sub> O y benzonitrilo . . . . .	166
4.7.6	Reacción de ácido benzoico con Tf <sub>2</sub> O . . . . .	168
4.8	SÍNTESIS DE TRIFLATO DE BENZOILO . . . . .	169
5.	CONCLUSIONES . . . . .	170
6.	BIBLIOGRAFÍA . . . . .	175

# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN.

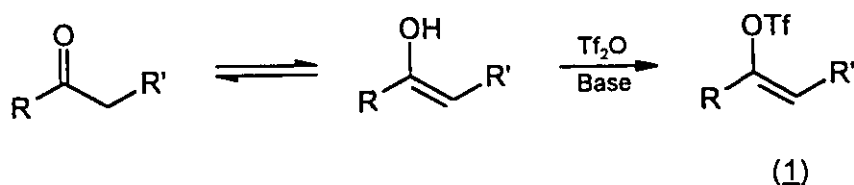
Esta memoria se enmarca dentro de una línea de investigación en la que se viene estudiando la reactividad y aplicaciones sintéticas de los trifluormetanosulfonatos. Dichos derivados se obtienen por reacción de un compuesto carbonílico con anhídrido trifluormetanosulfónico, ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ). Asimismo, se han desarrollado estudios que han permitido demostrar la generación de un catión trifiloxicarbenio como primer intermedio de reacción, capturándolo con un reactivo nucleófilo. En el caso de que dicho nucleófilo sea un nitrilo, se obtienen como productos de reacción pirimidinas con rendimientos elevados. Los sustratos carbonílicos empleados normalmente en este tipo de reacciones son cetonas y aldehidos (alquílicos, aromáticos, así como sustratos bicíclicos).

Por ello, se consideró interesante llevar a cabo un estudio de la reactividad de algunos compuestos carbonílicos  $\alpha$ -funcionalizados, así como de derivados de ácido (ácidos carboxílicos, ésteres, cloruros de ácido, amidas) con  $\text{Tf}_2\text{O}$  y en presencia de nitrilos. Ello permitiría aportar nuevos datos acerca de la reactividad de este tipo de sustratos con  $\text{Tf}_2\text{O}$ , ya que hasta el momento no habían sido estudiados, y describir un método alternativo para la síntesis de pirimidinas funcionalizadas de acuerdo con el procedimiento descrito en nuestro laboratorio.

## **2. ANTECEDENTES**

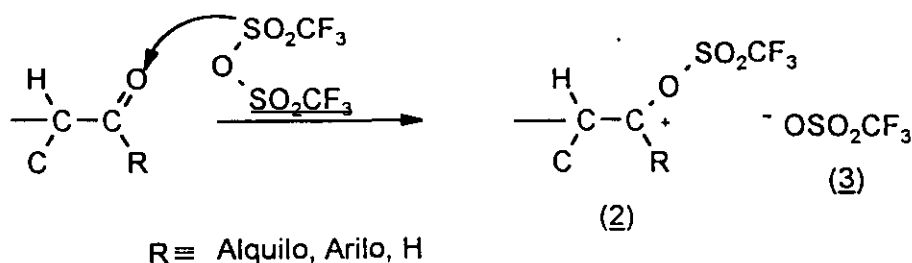
## 2.1 MECANISMO DE REACCIÓN ENTRE EL $\text{Tf}_2\text{O}$ Y COMPUESTOS CARBONÍLICOS.

La reacción de la gran mayoría de compuestos carbonílicos con anhídrido trifluormetanosulfónico ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ), en presencia de una base, da lugar a triflatos vinílicos (1). Para explicar este resultado, el mecanismo de reacción que se propuso<sup>1</sup> en un principio suponía la enolización del compuesto carbonílico como paso previo a la reacción con  $\text{Tf}_2\text{O}$ .



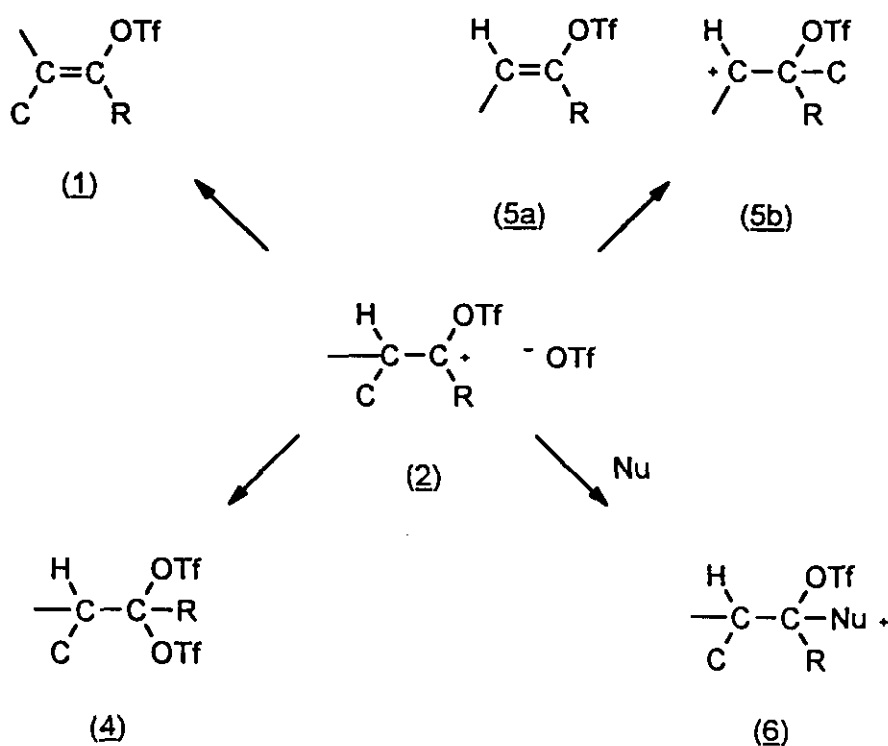
Esquema 1

Si bien éste debe ser el mecanismo más probable en el caso de compuestos carbonílicos fácilmente enolizables, como puedan ser los 1,3-dicarbonílicos, estudios posteriores sobre esta reacción han permitido demostrar que el proceso predominante consiste en el ataque electrófilo del átomo de azufre del anhídrido al oxígeno carbonílico, con la formación de un catión triflioxicarbenio (2) y un anión triflato (3) como contraión<sup>2,3,4</sup>.



Esquema 2

La reactividad de estos cationes (2), depende de la naturaleza de los sustratos de partida y de las condiciones de reacción. De forma general, pueden evolucionar eliminando un hidrógeno en posición  $\alpha$ , formándose un triflato vinílico (1)<sup>5</sup>; pueden ser atacados por el contraión, dando lugar a un gembistriflato (4)<sup>6</sup>; también es posible que tengan lugar procesos de fragmentación y/o transposición (5)<sup>7,8</sup>; por último dicho catión puede ser capturado por un nucleófilo (Nu) presente en el medio, originando el sustrato (6)<sup>2</sup>.

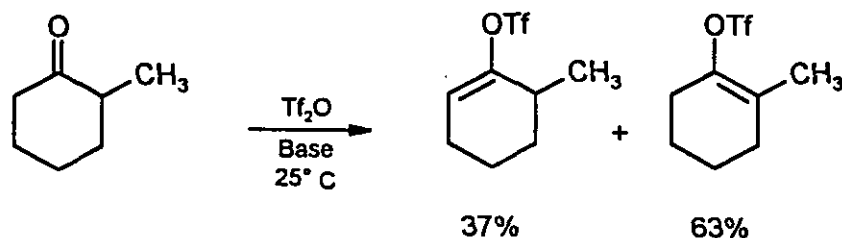


Esquema 3

### 2.1.1 REACTIVIDAD DE CETONAS.

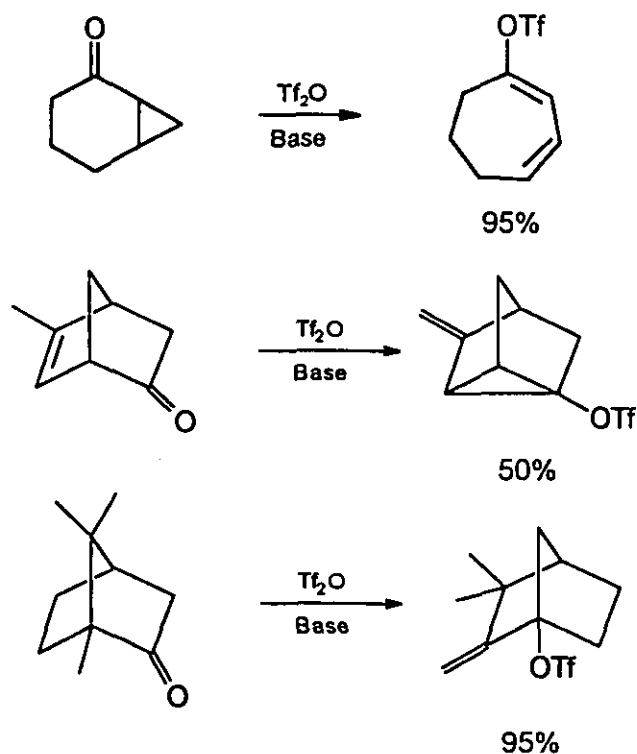
Los compuestos carbonílicos, cuya reactividad frente al  $\text{TiF}_2\text{O}$  se estudió en primer lugar, fueron las cetonas. Se observó la formación de distintos compuestos dependiendo de la naturaleza del sustrato de partida y de acuerdo con las posibilidades reactivas anteriormente citadas (ver esquema 3). A continuación se resumen algunas de las reacciones conocidas de estos sustratos.

Cuando la reacción se lleva a cabo con cetonas de cadena abierta o monocíclicas con hidrógenos en posición  $\alpha$ , se obtiene el triflato vinílico (1)<sup>5,9</sup> como producto principal. Si es posible la formación de varios isómeros, se obtienen éstos en distintas proporciones siendo mayoritario el alqueno más sustituido como prevé la regla de Saytzev:



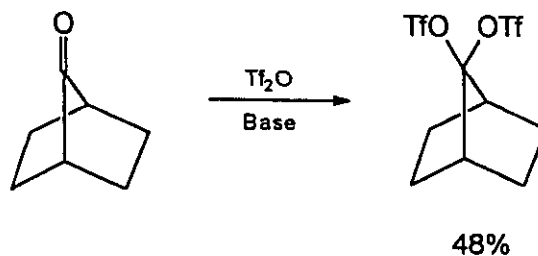
Esquema 4

La reacción con cetonas bicíclicas conduce frecuentemente a productos de transposición, en procesos que implican expansiones<sup>10</sup> o contracciones de anillo<sup>8</sup> y transposiciones de Wagner-Meerwein<sup>4,11</sup>:



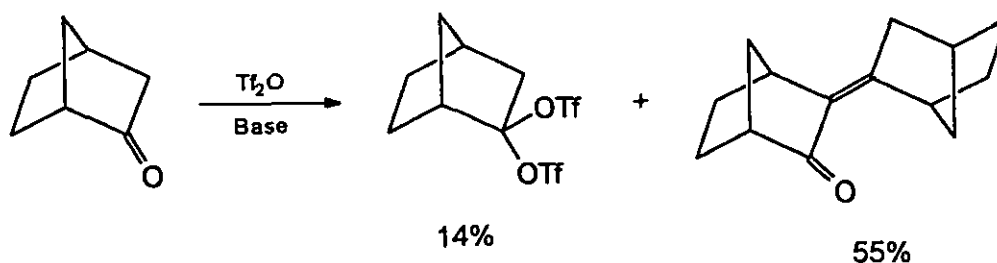
Esquema 5

Por último, si el sustrato de partida no reúne las condiciones necesarias para un proceso transpositivo y además no está favorecida la formación de un triflato vinílico, la reacción transcurre mediante el ataque del contraión triflato al catión trifililoxicarbenio (2), formándose el gem-bistriflato (4). Este tipo de compuestos se han obtenido por reacción de algunas cetonas bicíclicas con  $\text{Tf}_2\text{O}$  como puede verse en el esquema 6<sup>o</sup>:



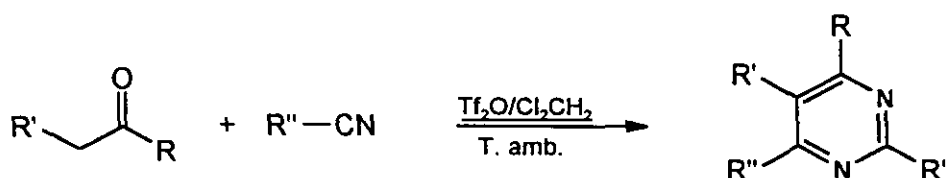
Esquema 6

Otra reacción alternativa que puede tener lugar es la condensación aldólica del producto de partida. Así, en algunas reacciones se aísla junto al correspondiente triflato vinílico o gem-bistriflato, el producto resultante de dicha condensación<sup>12</sup>.



Esquema 7

Asimismo, como se indica en el esquema 3, el catión trifiloxicarbenio (2) que se origina en la reacción de compuestos carbonílicos con  $\text{Tf}_2\text{O}$  puede ser atacado por un nucleófilo presente en el medio. En este sentido, los nitrilos han demostrado ser unos excelentes reactivos nucleófilos en la captura tanto de cationes vinilo<sup>13</sup> como trifiloxicarbenio<sup>2</sup>.

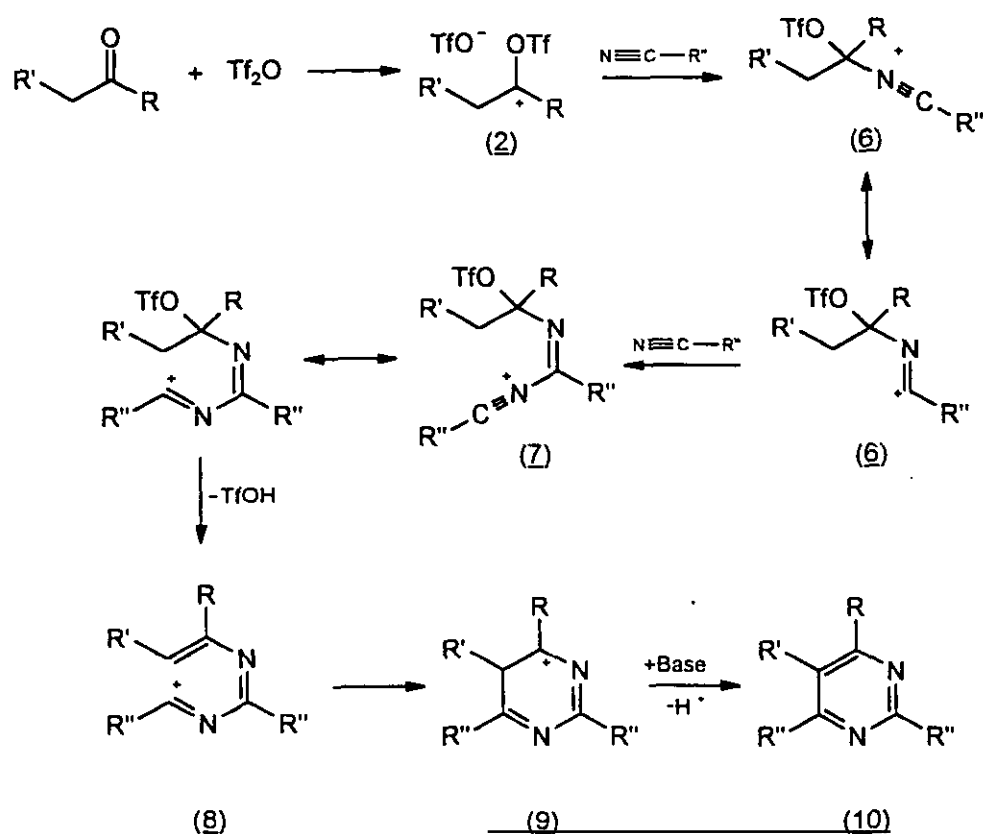


Esquema 8

Estas reacciones permitieron, confirmar que las reacciones de cetonas alquílicas con  $\text{Tf}_2\text{O}$  transcurren con formación de un catión trifiloxicarbenio<sup>2,3</sup> como intermedio, al igual que en el caso de aldehídos<sup>14</sup> y cetonas bicíclicas tensas<sup>6</sup>, y no por ataque a la forma enólica del compuesto carbonílico. Además, dado que se

obtienen pirimidinas, con buenos rendimientos, resultó ser un buen método para la síntesis de este tipo de compuestos.

El mecanismo propuesto para esta reacción consiste en el ataque electrófilo del anhídrido trifluormetanosulfónico al oxígeno carbonílico con la formación de un catión trifiloxicarbenio (2), que por ataque nucleófilo de una molécula de nitrilo presente en el medio, origina la sal de nitrilio (6). Ésta, reacciona con otra molécula de nitrilo para dar lugar al intermedio (7), el cual elimina ácido triflico originando (8). A continuación tiene lugar la ciclación por ataque intramolecular del doble enlace a la carga positiva formándose el intermedio (9). La hidrólisis básica permite aislar finalmente la pirimidina (10), (ver esquema 9).



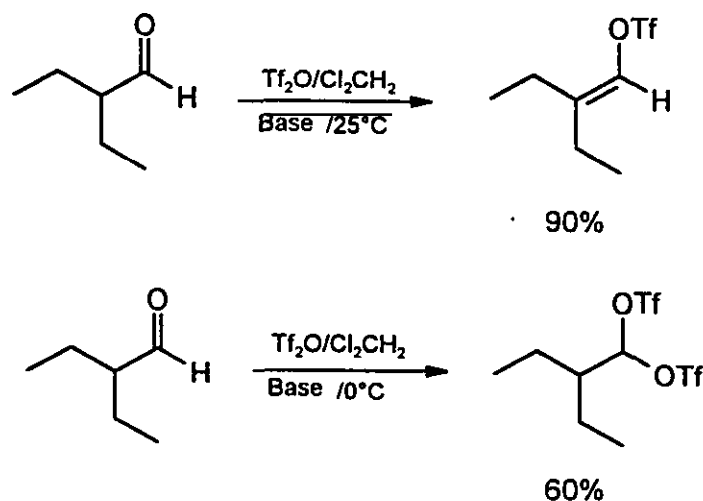
Esquema 9



Este nuevo método de síntesis de pirimidinas, se desarrolló llevando a cabo la reacción de distintas cetonas alifáticas, alicíclicas y aromáticas, con nitrilos alifáticos y aromáticos. En todos los casos se obtuvieron las pirimidinas esperadas con buenos rendimientos<sup>2</sup>.

### 2.1.2 REACTIVIDAD DE ALDEHIDOS.

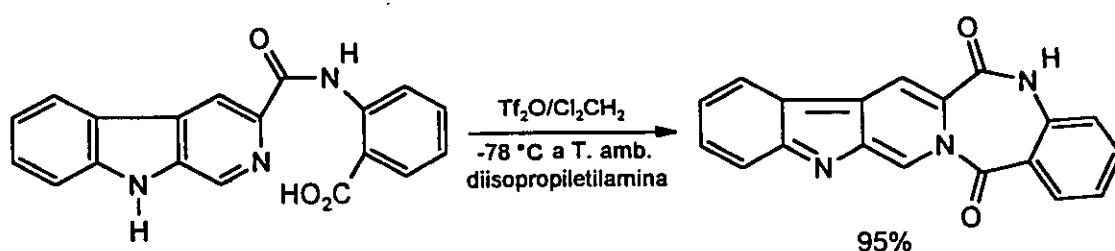
Al igual que las cetonas, los aldehidos reaccionan con  $\text{Tf}_2\text{O}$  originando el correspondiente catión trifiloxicarbenio (2)<sup>14</sup> (ver esquema 2). Sin embargo, la estabilidad del carbocatión intermedio es inferior respecto de la que posee en el caso de las cetonas. Esto se refleja en la evolución posterior del mismo y por tanto en los productos obtenidos en la reacción. Así, cuando se hace reaccionar 2-etilbutanal con  $\text{Tf}_2\text{O}$  se aíslan diferentes productos, dependiendo de las condiciones de reacción como se indica en el esquema 10<sup>3,14</sup>. La evolución del intermedio permite la obtención del triflato vinílico correspondiente, como era de esperar, ya que el producto de partida es de cadena abierta y posee hidrógenos en posición  $\alpha$ . Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo a 0 °C, se obtiene exclusivamente el gembistriflato. Este hecho puede explicarse admitiendo que a dicha temperatura, el proceso de eliminación se ralentiza lo suficiente como para que la estabilización del catión (1) se lleve a cabo mediante el ataque del contraión triflato. Este paso se encuentra favorecido, respecto de las cetonas, por el menor impedimento estérico existente alrededor del carbono que soporta ambos grupos OTf.



Esquema 10

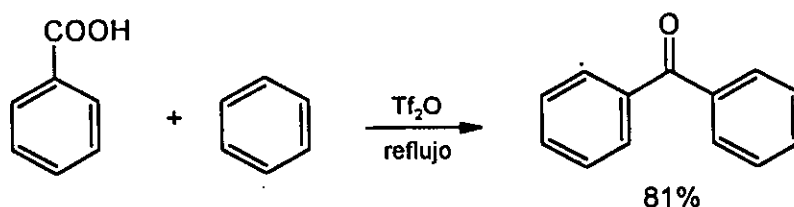
### 2.1.3 REACTIVIDAD DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS.

Son escasos los datos que aparecen en la bibliografía, acerca de la reactividad de derivados carboxílicos (ácidos, cloruros, anhídridos, ésteres y amidas) con  $\text{Tf}_2\text{O}$ . En el caso de los ácidos carboxílicos, la única reacción descrita con  $\text{Tf}_2\text{O}$ , es un proceso de N-acilación intramolecular<sup>15</sup>.



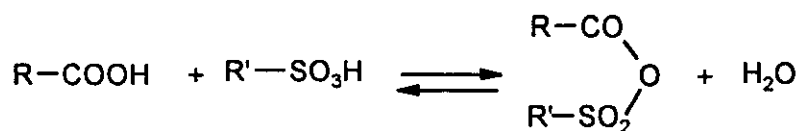
Esquema 11

De acuerdo con los resultados de Effenberger y colaboradores se propuso un anhídrido mixto sulfónico-carboxílico<sup>16,17</sup> como intermedio de dicho proceso. Este dato fue confirmado mediante la reacción del ácido benzoico con  $\text{Tf}_2\text{O}$ , a reflujo de benceno, obteniéndose benzofenona como producto de reacción.



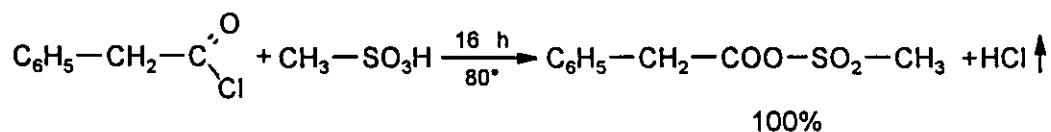
Esquema 12

Se conoce desde hace tiempo<sup>18</sup>, la formación de anhídridos mixtos sulfónico-carboxílicos por eliminación reversible de una molécula de agua entre un ácido carboxílico y uno sulfónico.



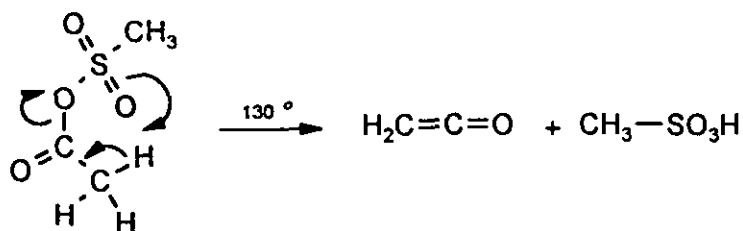
### Esquema 13

Sin embargo, su empleo preparativo no ha comenzado a desarrollarse hasta que Mazur y colaboradores describieron un buen método de síntesis para dichos anhídridos. Este procedimiento consiste en hacer reaccionar el cloruro del ácido carboxílico y el ácido sulfónico en condiciones suaves<sup>19</sup>, transcurriendo la reacción con buenos rendimientos (85-100%), como se ilustra a continuación:



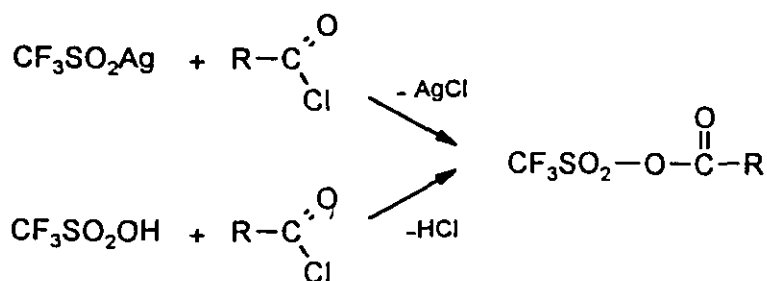
### Esquema 14

Los anhídridos mixtos se han empleado como agentes acilantes alternativos a los cloruros de ácido en diferentes tipos de reacciones. Entre ellas en la acilación Friedel-Crafts, si bien sólo es aplicable a sustratos aromáticos muy activados. Además, presentan el inconveniente de su tendencia a la descomposición térmica si poseen H en  $\alpha$  respecto del grupo carbonilo del anhídrido<sup>19</sup>.



Esquema 15

Si los sulfonatos de acilo presentan un poder acilante análogo al del sistema anhídrido de ácido/ $\text{AlCl}_3$ , lógicamente es de esperar que los trifluormetanosulfonatos de acilo ofrezcan un aumento considerable de la reactividad. Bajo estas perspectivas, Effenberger y colaboradores<sup>16,17</sup>, han desarrollado un procedimiento para la síntesis de triflatos de acilo y su aplicación como reactivos acilantes. Estos autores obtienen los triflatos de acilo mediante un costoso procedimiento basado en la reacción de un cloruro de ácido con  $\text{TfOAg}$  o con  $\text{TfOH}$ .

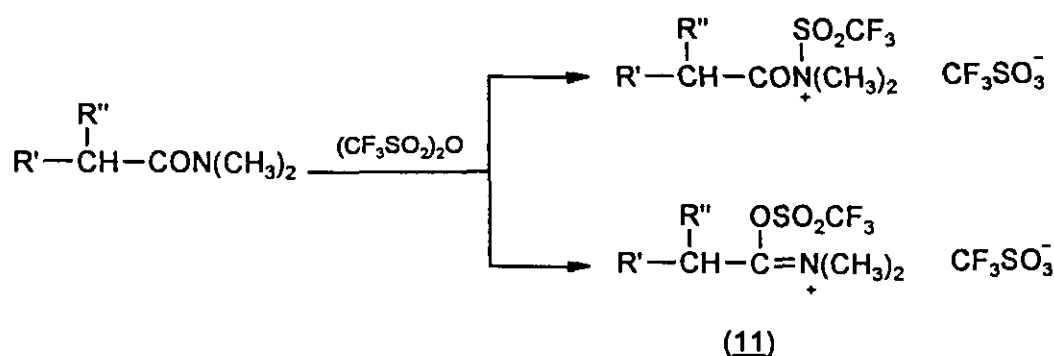


Esquema 16

Dada la elevada reactividad de dichos sustratos, pueden ser empleados como reactivos acilantes en ausencia de catalizadores de Lewis y frente a sustratos desactivados<sup>20</sup>.

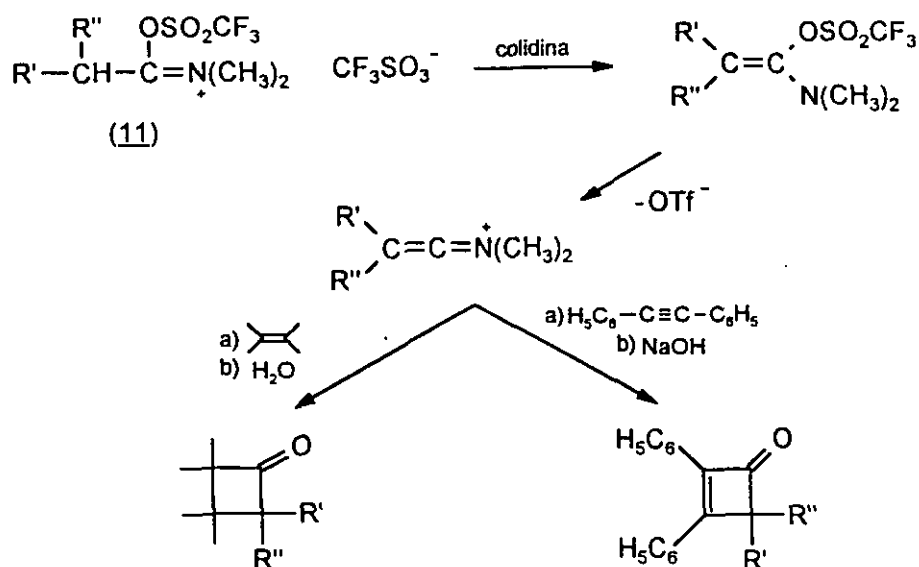
### 2.1.4 REACTIVIDAD DE AMIDAS.

La reactividad de las amidas frente al  $\text{Tf}_2\text{O}$  ha sido más extensamente estudiada que la de los ácidos carboxílicos. Así, se ha encontrado que la reacción de amidas terciarias con  $\text{Tf}_2\text{O}$  conduce a una mezcla de productos de O-sulfonilación y N-sulfonilación en proporción 4:1<sup>21</sup>. Dicha mezcla fue analizada por RMN, a través de las señales de los protones del grupo  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , que aparecen como dos pares de singletes a 3.28-3.37 y 3.63-3.8 ppm. Las señales más intensas y a campo más bajo pueden ser asignadas al producto de O-sulfonilación, mientras que las que aparecen a campo más alto corresponden al producto de N-sulfonilación.



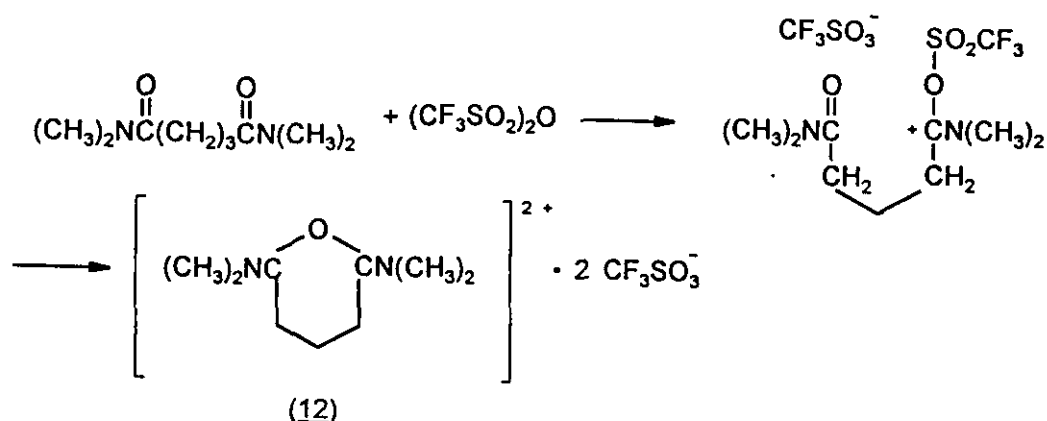
Esquema 17

Cuando dicha reacción se lleva a cabo en presencia de colidina y una olefina o un alquino, la hidrólisis del crudo de reacción permite obtener ciclobutanonas o ciclobutenonas respectivamente. La explicación que los autores dan ante este hecho experimental, consiste en considerar que el intermedio (11) en presencia de la base elimina ácido triflico conduciendo a trifluormetanosulfonatos de 1-dimetilaminoalquenilo (ver esquema 18), que tras ionizarse pueden reaccionar lentamente con olefinas para dar lugar a ciclobutanonas.



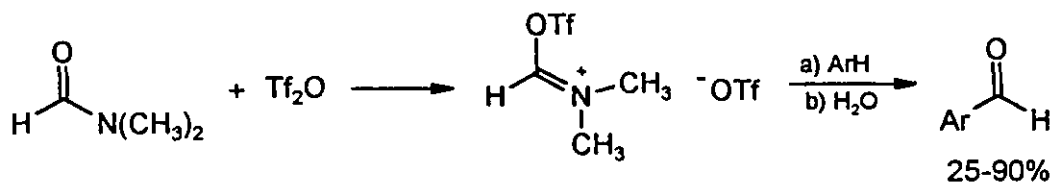
Esquema 18

Por otro lado, otros autores<sup>22,23</sup> han demostrado que cuando se hace reaccionar ureas y diamidas con  $\text{Tf}_2\text{O}$ , el producto de reacción es una sal dicatiónica (12), que ha sido descrita por RMN y métodos cristalográficos. El mecanismo que dichos autores han propuesto para describir la reacción es el que aparece en el esquema siguiente y que considera que el primer paso de la reacción es la formación de una sal monocatiónica, que es atacada por el grupo carbonilo de otra molécula para originar la sal dicatiónica final.



Esquema 19

Asimismo, la reacción de N,N-dimetilformamida con  $\text{Tf}_2\text{O}$  ha resultado ser de gran valor preparativo, pues la sal de imonio resultante es capaz de formular compuestos aromáticos no activados, lo cual constituye una notable mejora de la reacción de Vilsmeier-Haack<sup>24</sup>.



Esquema 20



## 2.2 REACTIVIDAD GENERAL DEL GRUPO TRIFLATO.<sup>25</sup>

Los esteres sulfónicos presentan una extraordinaria capacidad como nucleófugos, por lo que han sido utilizados frecuentemente en reacciones de sustitución nucleófila y en procesos de eliminación. Por ello, se han efectuado medidas cinéticas en procesos de sustitución nucleófila sobre átomos de carbono saturados, lo que ha permitido determinar valores numéricos sobre la tendencia nucleófuga de distintos grupos salientes. La solvolisis constituye, probablemente, el mejor modelo para poder estimar la reactividad relativa de substratos con distintos grupos salientes, ya que el paso de disociación es el determinante y en consecuencia, la influencia del grupo saliente en la reacción es mayor que en un proceso de sustitución  $S_N$ <sup>26,27</sup>. A continuación se describe una tabla con las constantes de velocidad relativas al  $Br^-$  de algunos de los grupos salientes más empleados.

GRUPO SALIENTE $Z^-$	$K_Z/K_{Br^-}$
$Br^-$	1
$Cl^-$	$2.5 \cdot 10^{-2}$
$p-O_2N-C_6H_4-COO^-$	$2 \cdot 10^{-6}$
$p-CH_3-C_6H_4-SO_3^-$	$5 \cdot 10^{-3}$
$CF_3SO_3^-$	$5 \cdot 10^{-8}$

TABLA 1

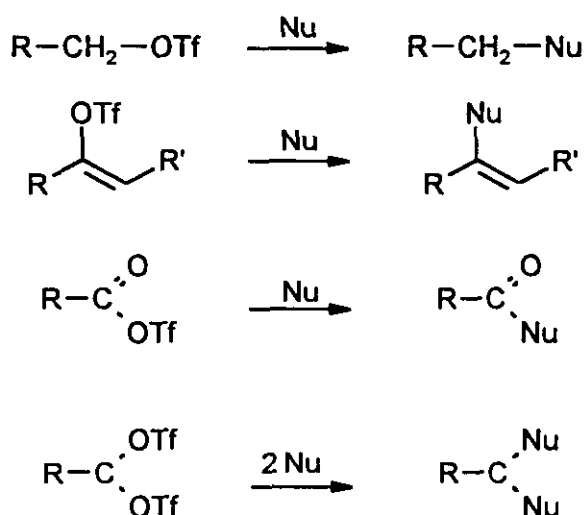
Por otro lado, la influencia del grupo saliente en la reacción depende en alguna extensión de la estabilidad del ión carbenio formado tras la disociación, disminuyendo con el aumento de la estabilidad del catión.

Si la disociación E-A está principalmente determinada por la estabilidad de los iones  $E^+$  y  $A^-$ , para un electrófilo dado  $E^+$ , la estabilidad de  $A^-$  debería determinar entonces su capacidad como grupo saliente y en este caso, el valor de pKa del ácido conjugado podría proporcionar un dato cuantitativo. En la mayoría de los casos se ha encontrado que efectivamente, existe una buena correlación entre la tendencia nucleófuga y la fortaleza del ácido conjugado. Así, en el caso de la solvolisis de los sulfonatos, en los que hay que romper un enlace C-O, se ha establecido una buena correlación entre el carácter del ión  $XSO_3^-$  como grupo saliente y la fortaleza del ácido  $HXSO_3$ : ( $X = CF_3, F, C_6F_5, pCH_3-C_6H_4$ )<sup>28</sup>.

La elevada capacidad nucleófuga del ión trifluormetanosulfonato ("triflato"), ha sido atribuida al efecto -I del grupo  $CF_3$  en el paso de la disociación<sup>29</sup>. Sin embargo, la importancia del ión triflato como grupo saliente se debe también, a su estabilidad térmica y resistencia a los procesos de degradación oxidativa y reductiva, tanto por parte del ión triflato libre como del ácido conjugado<sup>30</sup>.

## 2.3 APLICACIONES SINTÉTICAS.

Debido a la elevada nucleofugacidad del grupo OTf, los triflatos han sido utilizados frecuentemente en numerosas aplicaciones sintéticas basadas en reacciones de sustitución nucleófila y eliminación. En estas reacciones, basadas en la fisión del enlace O-C, se han empleado sustratos muy diferentes (alquílicos<sup>31</sup>, vinílicos<sup>32,33,34</sup>, gem-bistriflatos<sup>35</sup>, triflatos de acilo<sup>17,20,36</sup>, etc). Todos ellos reaccionan con un nucleófilo, Nu, para dar lugar a los productos respectivos.

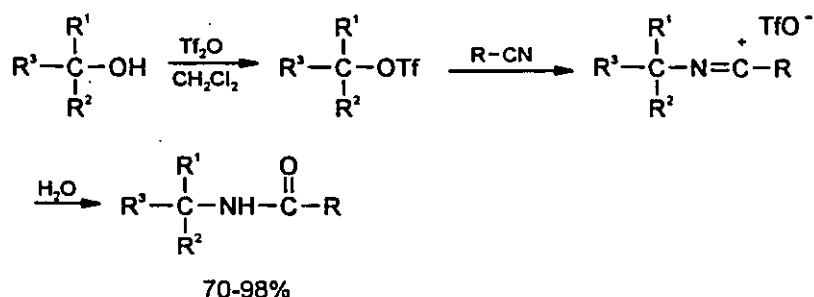


Esquema 21

Por otra parte, los triflatos pueden reaccionar por el átomo de azufre obteniéndose en este caso los productos correspondiente a la fisión del enlace O-S.

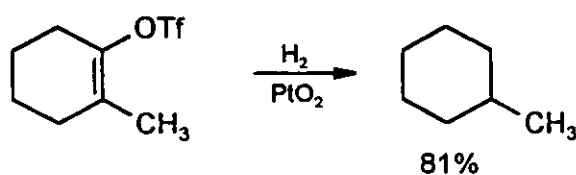
A continuación se muestran algunos ejemplos representativos de estas aplicaciones sintéticas:

- a) **Síntesis de amidas:** Las amidas de aminas primarias y secundarias se preparan con alto rendimiento por reacción de alcoholes con  $\text{Ti}_2\text{O}$  y nitrilos en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>31</sup>. Se trata por tanto de una mejora y ampliación de la reacción de Ritter, en la que se forman como intermedios triflatos de alquilo:



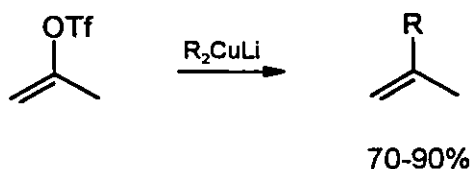
Esquema 22

- b) **Reducción de triflatos de vinilo:** En condiciones adecuadas, la reducción de triflatos de vinilo puede conducir a los hidrocarburos o a las olefinas correspondientes<sup>32</sup>.



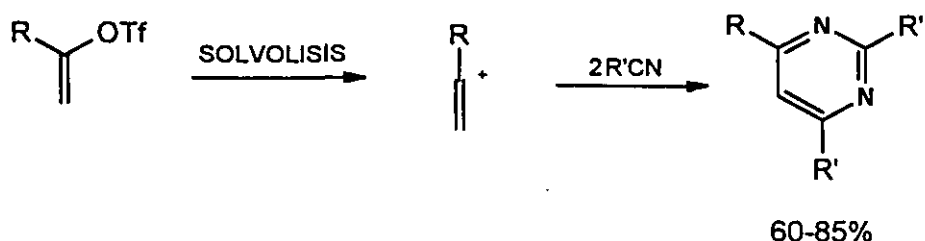
Esquema 23

- c) **Preparación de olefinas sustituidas:** La reacción de triflatos vinílicos con dialquilcupratos de litio<sup>33</sup> permite la síntesis regio y estereoselectiva de olefinas sustituidas. Procesos similares pueden llevarse a cabo mediante adición oxidativa de complejos de paladio(0)<sup>34</sup>.



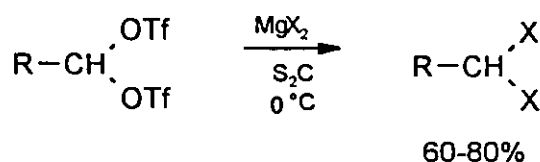
Esquema 24

- d) **Procesos solvolíticos:** La solvolisis de triflatos de vinilo en nitrilos como disolvente da lugar a derivados de pirimidina. El catión vinilo formado en el medio de reacción es atacado nucleófila y sucesivamente por dos moléculas de nitrilo para dar lugar a derivados de pirimidina<sup>13</sup>.



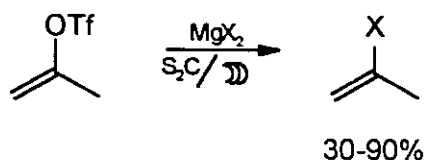
Esquema 25

- e) **Obtención de gem-dihalogenuros:** El tratamiento de gem-bistriflatos con MgI<sub>2</sub> o TiCl<sub>4</sub> permite obtener los correspondientes derivados dihalogenados con buenos rendimientos<sup>35</sup> en condiciones suaves de reacción.



Esquema 26

La preparación de derivados halogenados vinílicos puede conseguirse por reacción catalizada por ultrasonidos de los correspondientes triflatos vinílicos en presencia de  $\text{MgX}_2$  y en disolventes apróticos<sup>37</sup>:



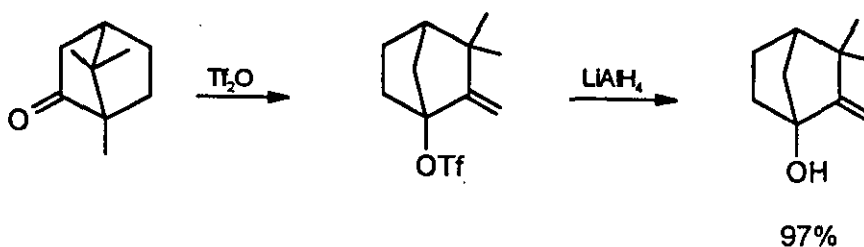
Esquema 27

- f) **Reacciones de acilación:** Los triflatos de acilo son unos excelentes agentes acilantes<sup>20</sup> por lo que se emplean en numerosas reacciones como reactivos alternativos a los cloruros de ácido. La aplicación más común es la acilación tipo Friedel-Crafts<sup>17</sup>, aunque también se han empleado con éxito en otros procesos como la benzoilación de grupos hidroxilo terciarios<sup>36</sup>. Ello se muestra en el esquema siguiente.



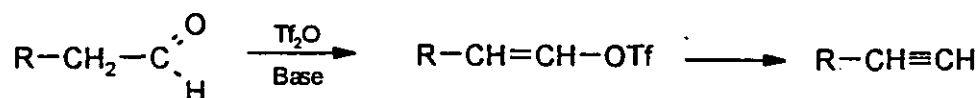
Esquema 28

- g) **Reacciones por fisión del enlace O-S:** La reacción de gem-bistriflatos y triflatos cabeza de puente con butil-litio tiene lugar mediante la fisión del enlace O-S, dando lugar a los correspondientes alcoholes con buenos rendimientos<sup>38</sup>. Un ejemplo representativo es la preparación de alcoholes cabeza de puente como se muestra a continuación:



Esquema 29

- h) **Reacciones de eliminación:** Un ejemplo de interés sintético de este tipo de reacciones es la síntesis de alquinos<sup>41</sup>:



Esquema 30

En resumen, los ésteres trifluorometanosulfónicos poseen una gran versatilidad en síntesis orgánica, debido fundamentalmente a la extraordinaria capacidad como nucleóforo que posee el grupo -OTf.

### **3. PARTE TEÓRICA**

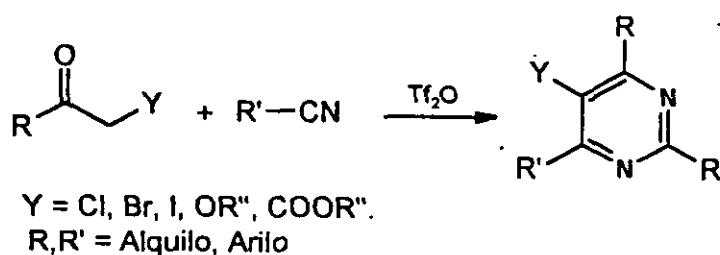


### 3.1 PLAN DE TRABAJO.

El objetivo de la presente memoria es estudiar la reactividad de compuestos carbonílicos funcionalizados con  $\text{Tr}_2\text{O}$ , así como su empleo en síntesis orgánica. Como se ha indicado en el epígrafe anterior, la aplicabilidad de los trifluormetanosulfonatos es muy versátil, aunque hay compuestos carbonílicos que debido a su naturaleza plantean serias dificultades cuando se intenta obtener los correspondientes triflatos. Ello es debido a que en tales casos están favorecidos los procesos de eliminación, descomposición, etc, respecto de la obtención del triflato.

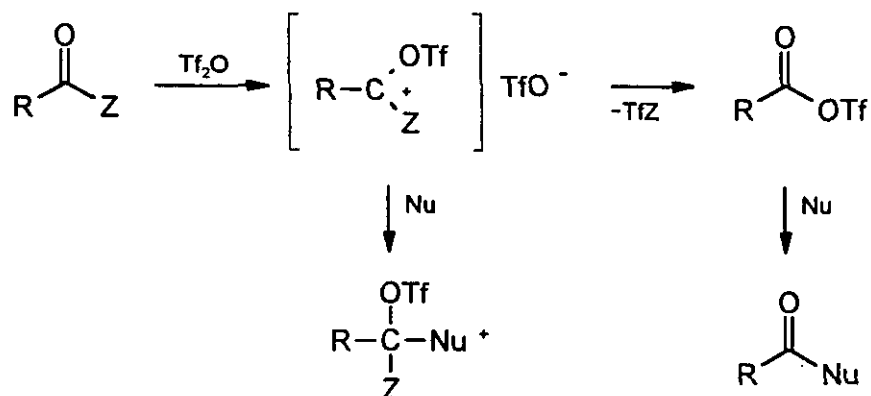
Por otro lado, en nuestro grupo de trabajo se ha desarrollado un método de síntesis de pirimidinas basado en la captura del catión trifililoxicarbenio (2), por parte de un nitrilo que actúa como nucleófilo<sup>2</sup>. Además de proporcionar buenos rendimientos, este procedimiento evita el problema de la síntesis previa de los triflatos vinílicos<sup>13</sup>. Con estos precedentes, se planteó el siguiente plan de trabajo:

3.1.1.- Reactividad de compuestos carbonílicos  $\alpha$ -funcionalizados, así como la influencia del sustituyente Y en dichos procesos y su aplicación en la síntesis de pirimidinas funcionalizadas.



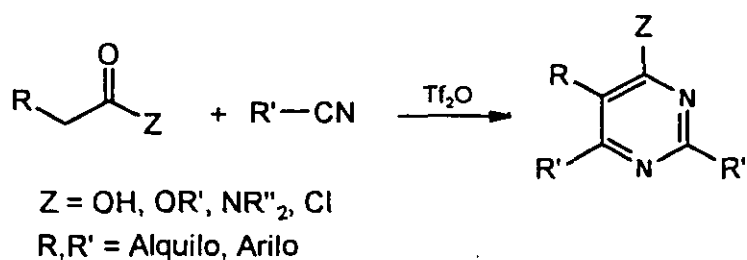
Esquema 31

3.1.2.- Estudio de la reactividad de derivados de ácido carboxílico con anhídrido trifluorometanosulfónico y análisis de los intermedios implicados en dichas reacciones.



Esquema 32

3.1.3.- Reacciones de derivados carboxílicos con  $\text{Trf}_2\text{O}$  en presencia de nitrilos y sus posibles aplicaciones sintéticas. En este sentido cabe esperar la formación de pirimidinas funcionalizadas, como se indica en el esquema siguiente.



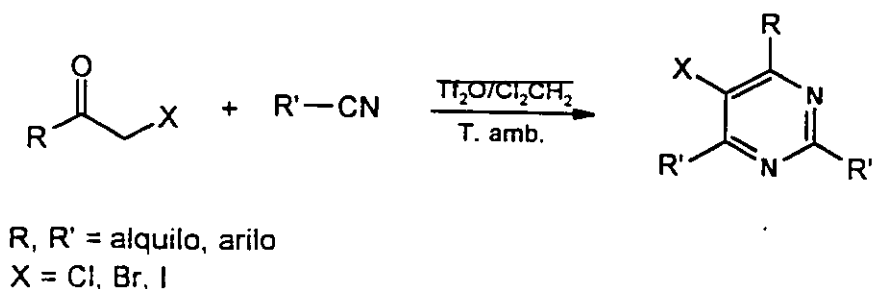
Esquema 33

## 3.2 REACCIONES DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS $\alpha$ -FUNCIONALIZADOS CON $\text{Tf}_2\text{O}$ : MECANISMOS Y APLICACIONES SINTÉTICAS.

### 3.2.1 REACCIÓN DE CETONAS $\alpha$ -HALOGENADAS.

La reactividad de las cetonas  $\alpha$ -halogenadas con  $\text{Tf}_2\text{O}$  en presencia de bases no nucleófilas, ha sido estudiada por algunos autores<sup>40</sup>. A pesar de ello, en ningún caso se ha conseguido aislar el triflato vinílico correspondiente, ya que la mezcla de reacción era demasiado compleja.

De acuerdo con el método descrito en nuestro grupo de trabajo<sup>2</sup> para la obtención de pirimidinas por reacción de cetonas con  $\text{Tf}_2\text{O}$ , en presencia de nitrilos, la reacción análoga de cetonas  $\alpha$ -halogenadas debería conducir a 5-halopirimidinas<sup>41</sup>, como se indica en el esquema siguiente:



Esquema 34

Dada la importancia industrial de algunos derivados de 5-halopirimidinas debido a su actividad agroquímica como herbicidas<sup>42</sup>, reguladores del crecimiento de las plantas<sup>43</sup> y fungicidas<sup>44</sup>, se consideró que las cetonas  $\alpha$ -halogenadas eran sustratos cuya reactividad era interesante estudiar. Estas reacciones permitirían comprobar si las  $\alpha$ -halocetonas se comportan frente al  $\text{Tf}_2\text{O}$  de la misma forma que las alifáticas

y aromáticas y además, proponer un método alternativo para la síntesis de 5-halopirimidinas.

Con este fin se llevaron a cabo una serie de reacciones con diferentes  $\alpha$ -halocetonas en presencia de nitrilos alifáticos y aromáticos obteniéndose las correspondientes pirimidinas con buenos rendimientos, como se refleja en la tabla 2.

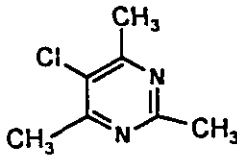
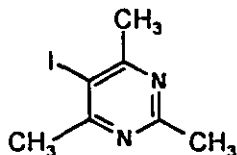
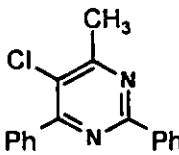
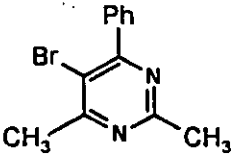
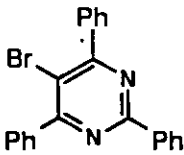
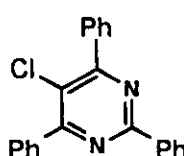
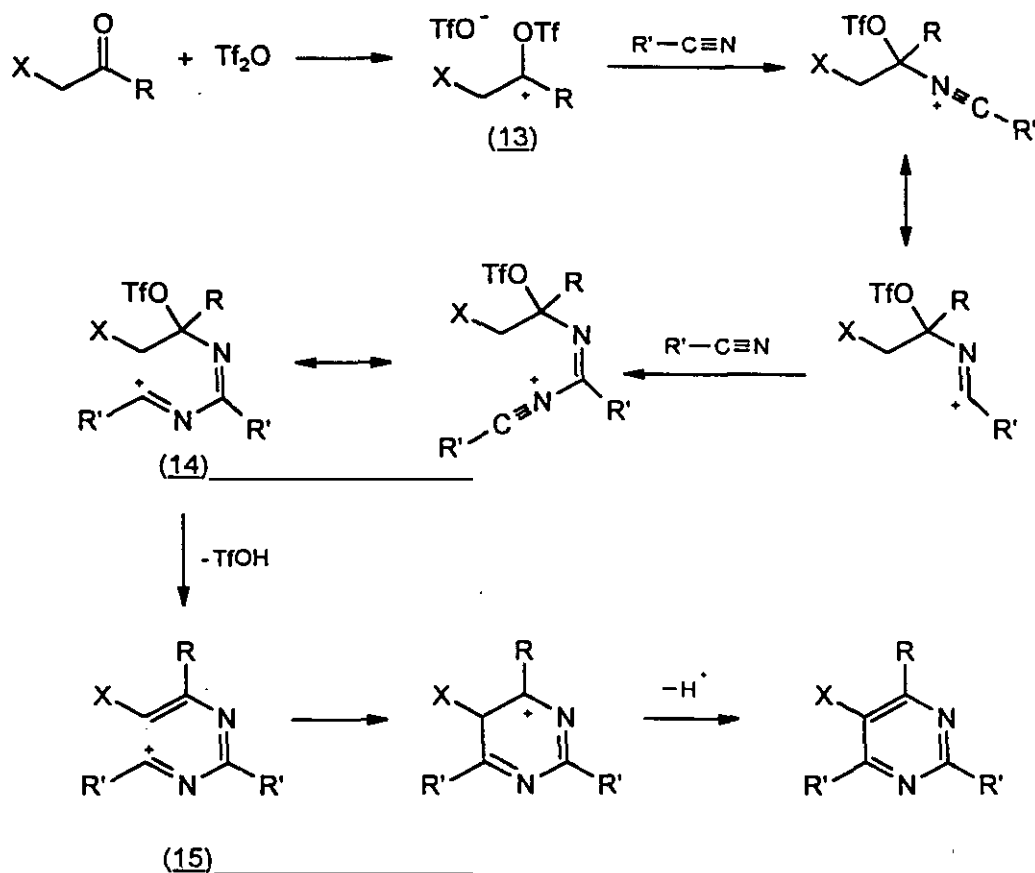
R	X	R'	Pirimidina	Rto %
CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>		86
CH <sub>3</sub>	I	CH <sub>3</sub>		55
CH <sub>3</sub>	Cl	Ph		60
Ph	Br	CH <sub>3</sub>		70
Ph	Br	Ph		90
Ph	Cl	Ph		90

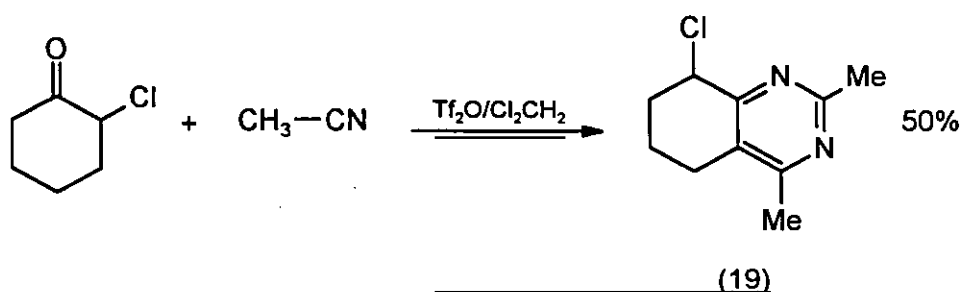
TABLA 2

El mecanismo que permite explicar la formación de estos compuestos es análogo al descrito para las cetonas alifáticas y aromáticas. El compuesto carbonílico reacciona con  $\text{Tf}_2\text{O}$  para dar lugar al cation trifiloxicarbenio (13), que sufre el ataque nucleófilo de una molécula de nitrilo formándose una sal de nitrilo, ver esquema 35. Esta sal es atacada por otra molécula de nitrilo conduciendo al intermedio (14), que elimina ácido triflico hacia la posición  $\alpha$  más favorable obteniéndose exclusivamente el intermedio (15), ya que la eliminación del hidrógeno unido al carbono que soporta el halógeno está claramente favorecida. El cation (15) evoluciona por ataque intramolecular del doble enlace, ciclación y posterior eliminación de un protón para dar lugar a la pirimidina.



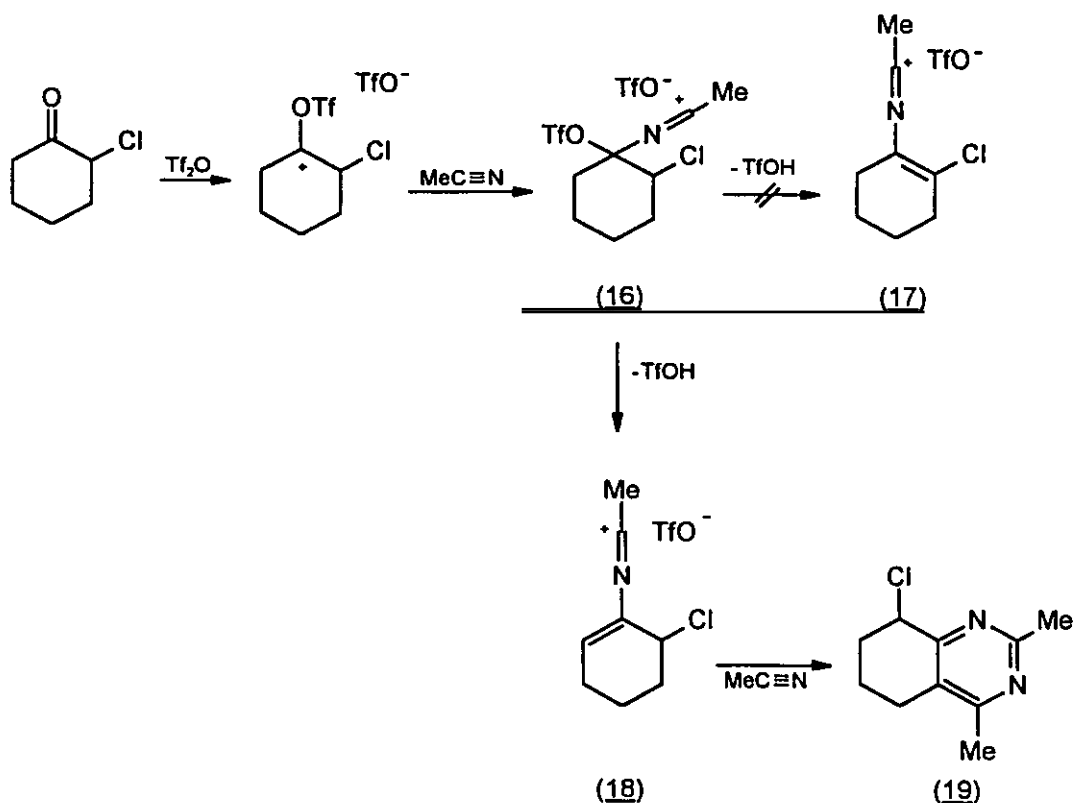
Esquema 35

En el caso de cetonas  $\alpha$ -halogenadas que posean un único H en posición  $\alpha$ , se obtienen  $\alpha$ -haloalquilpirimidinas. Así, en la reacción de la 2-clorociclohexanona con  $\text{ Tf}_2\text{O}$  y acetonitrilo, se obtiene 8-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-2,4-dimetilquinazolina (19).



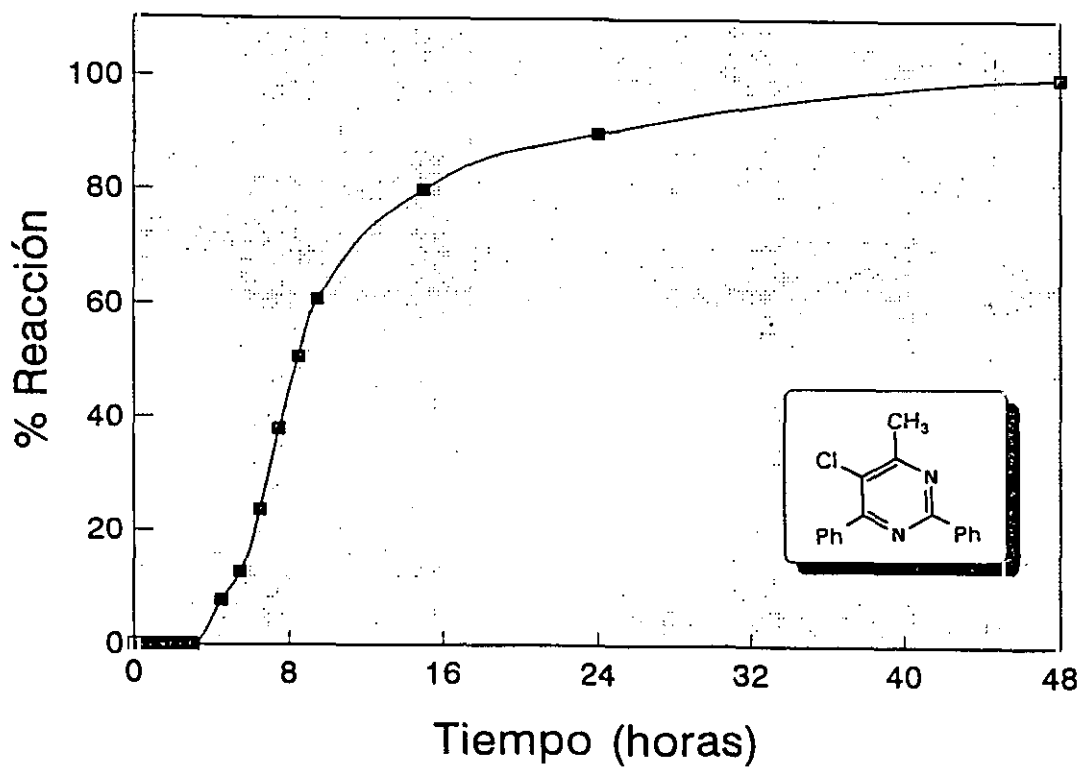
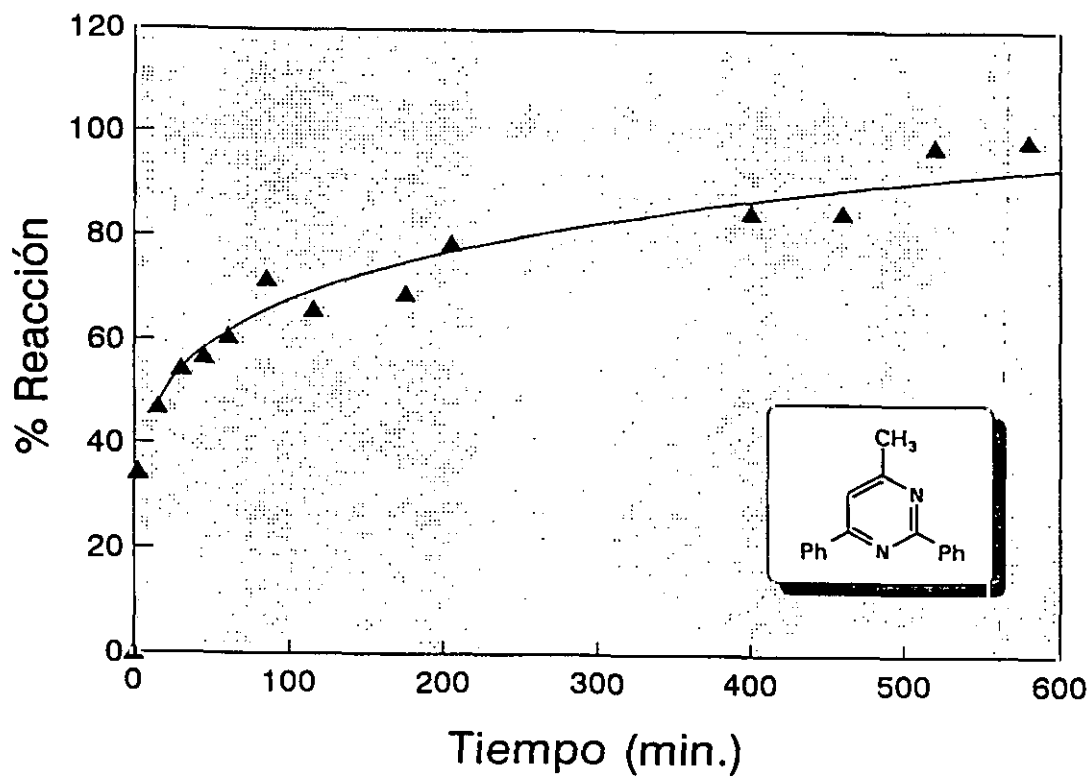
Esquema 36

En el esquema siguiente se describe el mecanismo propuesto para la formación de dicho producto. El primer paso de la reacción es análogo al descrito para otras cetonas, aunque la eliminación de ácido triflico a partir de un catión nitrilio formado como intermedio, tipo (16), sigue un control cinético y no electrónico. Por ello se obtiene el catión (18) y no el (17), el cual reacciona con una nueva molécula de acetonitrilo para originar finalmente el producto (19), como se indica en el esquema 37.



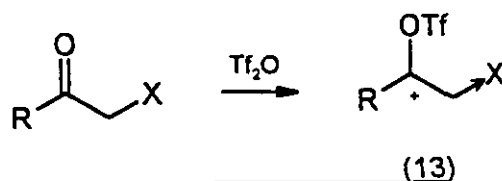
Esquema 37

Estas reacciones nos han permitido comprobar que las cetonas  $\alpha$ -halogenadas reaccionan de la misma forma que las alifáticas y aromáticas. La única diferencia que se aprecia al comparar sustratos análogos es la velocidad de formación de la pirimidina en ambos casos. En un experimento en el que se determinó la cinética de formación del producto, se comprobó que la velocidad de formación de las 5-halopirimidinas es sensiblemente menor que la velocidad de formación de la pirimidina sin sustituir como se muestra en la gráfica siguiente. Además, de la forma en S de la curva correspondiente a la 5-halopirimidina se puede deducir que se trata de un proceso autocatalítico<sup>45</sup>, en el que alguno de los productos que se forman, cataliza la reacción.





La ralentización observada en las reacciones con  $\alpha$ -halocetonas puede explicarse considerando que el halógeno inestabiliza la carga positiva del catión trifililoxicarbenio (13) debido a su efecto -I, como se muestra en el esquema 38. Ello dificultaría la formación del catión trifililoxicarbenio y por tanto ralentizaría la reacción.

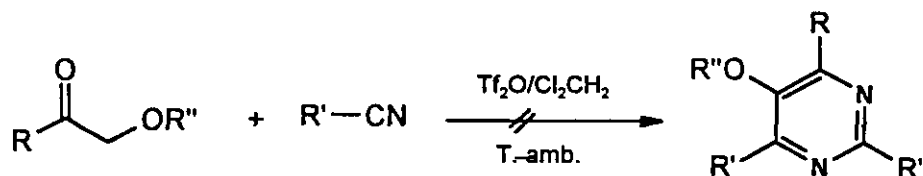


Esquema 38

En resumen, estas reacciones permiten completar aspectos mecanísticos de la reacción de cetonas con  $Tf_2O$  y además, se aporta un método directo para la síntesis de 5-halopirimidinas, ya que la mayoría de los descritos en la bibliografía implican varios pasos y/o procesos de transfuncionalización<sup>46,47,48</sup>.

### 3.2.2 REACCIÓN DE $\alpha$ -ALCOXICETONAS.

De forma análoga a las  $\alpha$ -halocetonas, cabría esperar que la reacción de  $\alpha$ -alcoxicetonas diera lugar a pirimidinas funcionalizadas con el grupo alcoxi en posición 5.



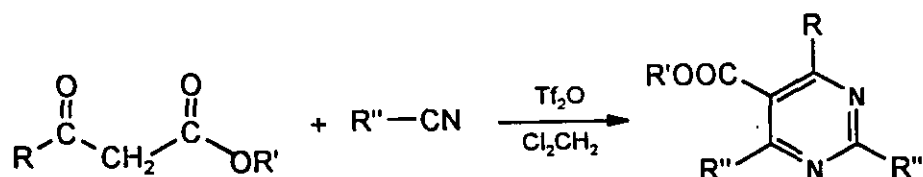
$R, R' =$  alquilo, arilo

Esquema 39

Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción de distintas  $\alpha$ -alcoxicetonas con  $Tf_2O$  en presencia de un nitrilo, no se obtuvo la pirimidina esperada. La mezcla obtenida era bastante compleja y no fue posible la caracterización de ningún producto de reacción a pesar de los numerosos ensayos realizados. El resultado negativo es de atribuir al fuerte efecto -I del grupo alcoxi, que llega a impedir la formación del catión trifililoxicarbenio.

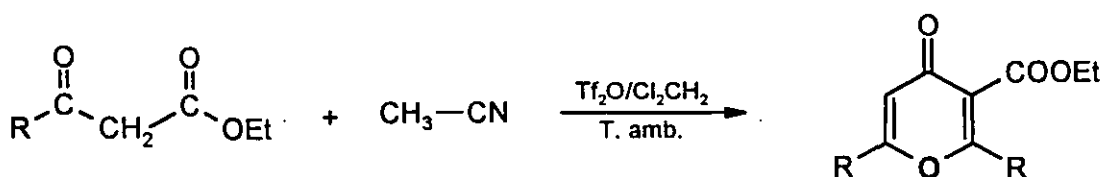
### 3.2.3 REACCIÓN DE $\beta$ -CETOESTERES.

De acuerdo con el esquema de reacciones que venimos estudiando, la reacción de  $\beta$ -cetoesteres con  $\text{Ti}_2\text{O}$  y nitrilos, debería conducirnos directamente a la obtención de pirimidinas funcionalizadas con grupos carboxilo, como se muestra en el esquema siguiente:



Esquema 40

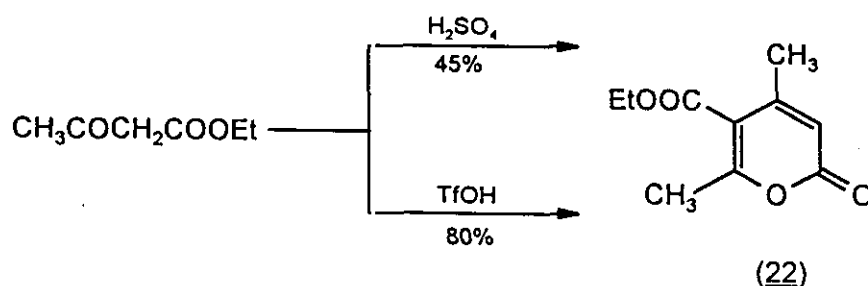
Para comprobar la reactividad de estos compuestos se llevó a cabo la reacción de  $\beta$ -cetoestres con  $\text{Ti}_2\text{O}$  en presencia de un nitrilo. Sin embargo, en lugar de la pirimidina esperada, se aisló exclusivamente una 2,6-dialquil-3-carbetoxi- $\gamma$ -pirona (21) con rendimientos aceptables.



R		(21)
		Rto (%)
21a	Me	60
21b	Pr	40
	Ph	—

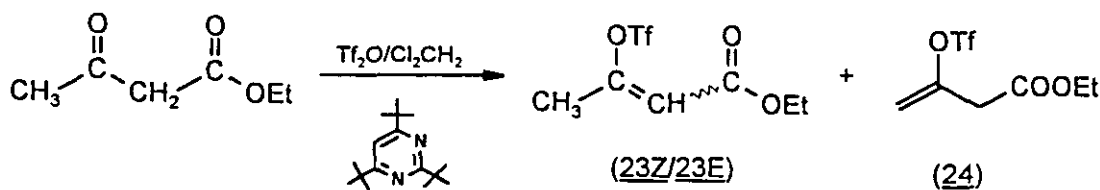
Esquema 41

Ante este resultado inesperado, se pensó que las trazas de ácido presentes en el medio podrían catalizar dimerizaciones de este tipo, de forma análoga a la que tiene lugar en presencia de ácido sulfúrico<sup>49</sup>. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción del ester acetilacético con TfOH en proporción molar 1:1, se obtuvo exclusivamente la  $\alpha$ -pirona (22), lo que coincide con lo descrito en la bibliografía<sup>48</sup>, si bien en estas condiciones se mejora notablemente el rendimiento.



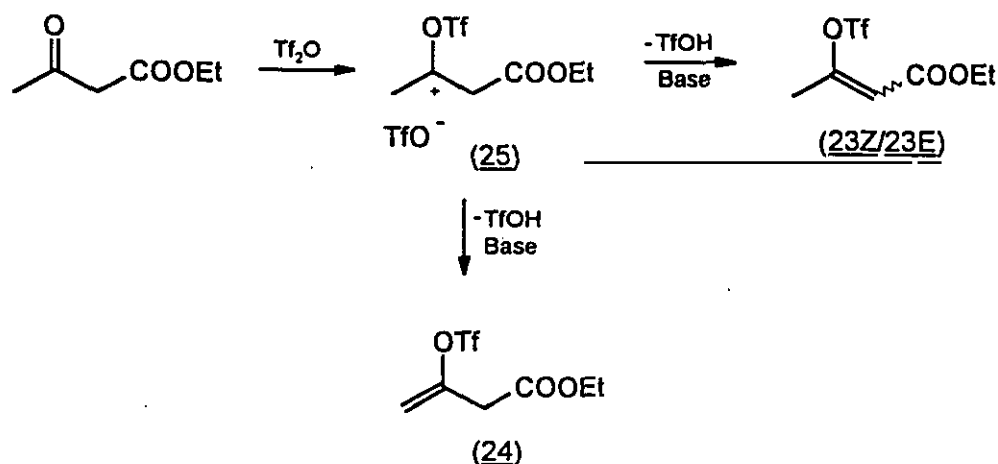
Esquema 42

Para explicar este comportamiento diferente y con el fin de comparar la reactividad de estos compuestos dicarbonílicos con la de otros compuestos carbonílicos, comenzamos abordando el estudio de la reacción del acetil acetato de etilo con  $\text{Ti}_2\text{O}$  en presencia de una base adecuada como la 2,4,6-tritercbutilpirimidina. Como producto de reacción se obtuvo una mezcla de triflatos (23Z-23E) y (24)<sup>50</sup>, que analizada por  $^1\text{H}$ -RMN resultó presentar una proporción 6:1.



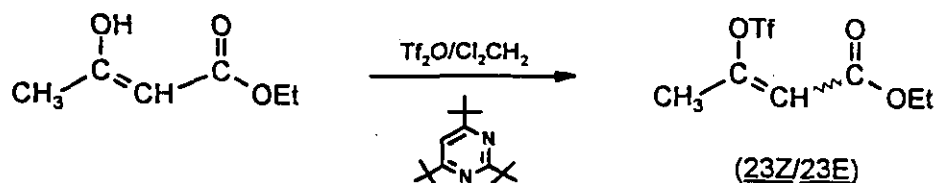
Esquema 43

Este resultado puede explicarse considerando que el  $\text{Ti}_2\text{O}$  ataca al oxígeno carbonílico con formación de un catión trifiloxicarbenio (25), que seguidamente elimina un protón, como se refleja en el esquema siguiente; la eliminación estará favorecida hacia la formación de (23) ya que los H pertenecientes al  $\text{CH}_2$  son más ácidos por estar unido a los dos grupos carbonilo<sup>51</sup>, que los del  $\text{CH}_3$ .



Esquema 44

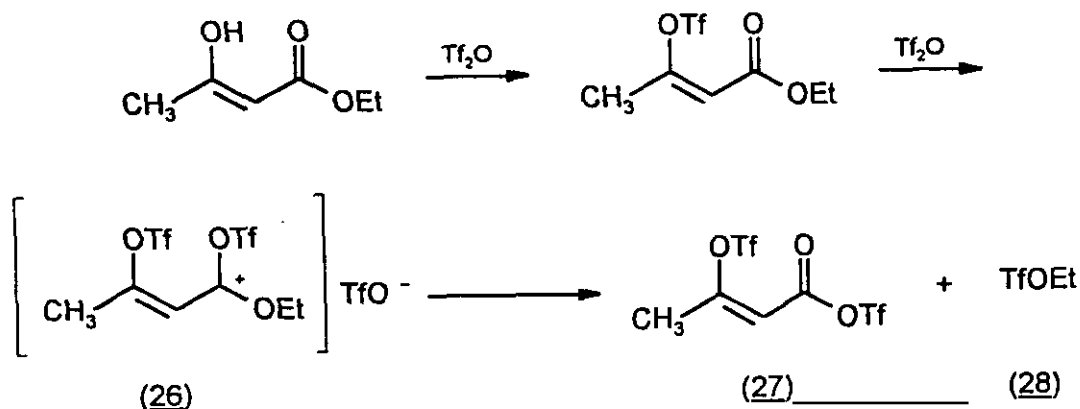
Dada la naturaleza del sustrato de partida, un compuesto 1,3-dicarbonílico, hay que tener en cuenta el equilibrio tautomérico entre las formas ceto-enol. Así, la reacción de la forma enólica con  $\text{Ti}_2\text{O}$  también podría explicar la formación de los triflatos vinílicos (23) si bien en este caso la reacción estaría dificultada por la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares<sup>52</sup>.



Esquema 45

La no obtención de pirimidinas en la reacción de acetilacetato de etilo con  $\text{Tf}_2\text{O}$  y nitrilos, en condiciones análogas a las de las  $\alpha$ -halocetonas, indica que la formación de los triflatos (23) no debe de transcurrir a través del carbocatión (25).

Para explicar la formación anómala de la  $\gamma$ -pirona, hemos propuesto la formación de un triflato de acilo por reacción del  $\text{Tf}_2\text{O}$  con el grupo carbonilo del ester. Dada la naturaleza de este compuesto cabe esperar que la forma enólica del  $\beta$ -cetoester reaccione con el anhídrido triflico y de lugar al triflato vinílico correspondiente, que reaccionaría de nuevo con anhídrido para dar el intermedio (26) que evoluciona hacia la obtención del triflato de acilo (27) y del triflato de alquilo (28).

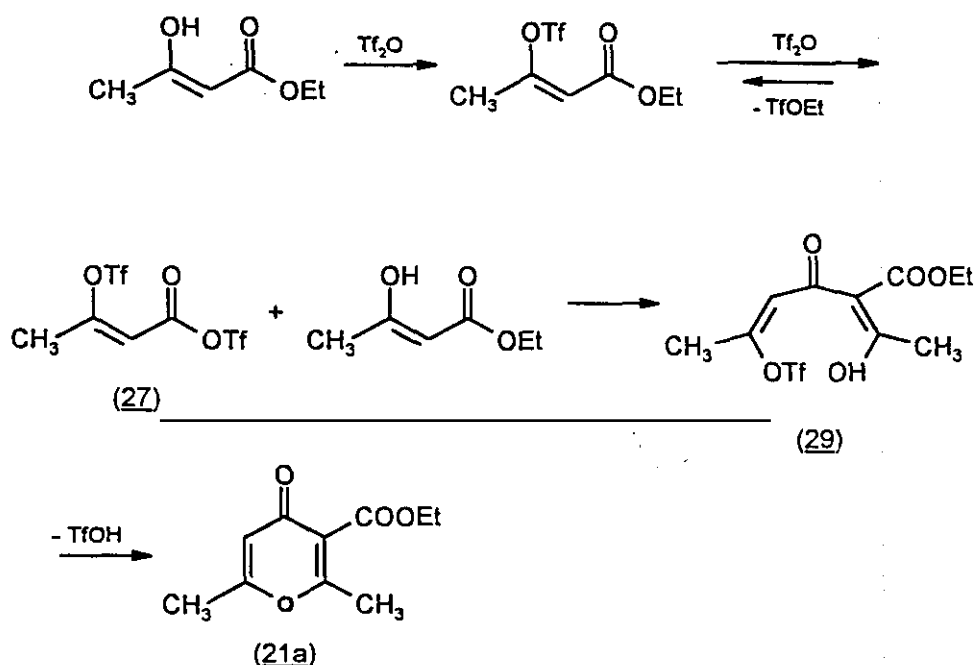


Esquema 46

La formulación de procesos de este tipo posee una analogía evidente con las reacciones de formación de anhídridos mixtos organo-inorgánicos<sup>19</sup> y por otro lado, los triflatos de acilo son conocidos como buenos agentes acilantes<sup>15,17</sup>.

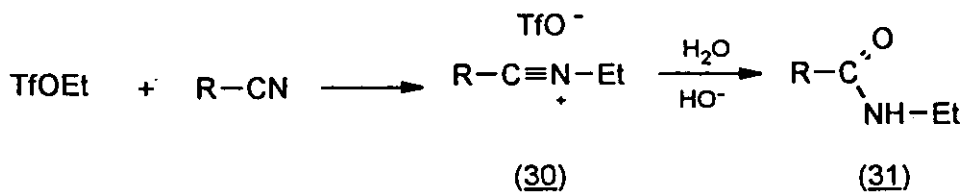
El mecanismo que se ha propuesto para explicar esta dimerización del ester acetilacético es el siguiente: la forma enólica del compuesto carbonílico reacciona con el anhídrido conduciendo al triflato vinílico, que a su vez reacciona con otra

molécula de  $\text{Tf}_2\text{O}$  dando lugar al catión (26) que puede evolucionar hacia el triflato de acilo (27). El ataque electrófilo de ambos intermedios (26) o (27) a la forma enólica de otra molécula de  $\beta$ -cetoéster, originaría un intermedio, tipo (29), susceptible de sufrir un proceso de ciclación intramolecular que conduce finalmente a la pirona (21a). Sin embargo, la gran influencia del nitrilo en el medio de reacción, nos ha inducido a pensar que el proceso transcurra fundamentalmente a través del triflato de acilo (27), en un proceso tipo Friedel-Crafts, formándose el intermedio (29) que tras eliminar ácido tríflico da lugar a la  $\gamma$ -pirona (21a), a través de un mecanismo de sustitución nucleófila tipo adición-eliminación.



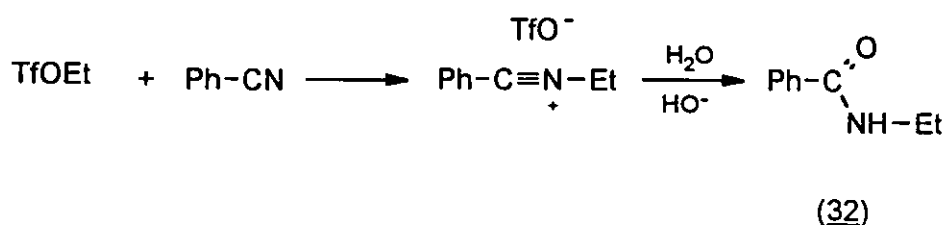
Esquema 47

En el mecanismo expuesto, no queda aclarada la función del nitrilo en esta reacción, función que es importante ya que su presencia hace variar significativamente los resultados obtenidos. Así, la presencia del nitrilo favorece la formación del triflato de acilo respecto a las reacciones catalizadas por ácidos próticos, que conducen a la  $\alpha$ -pirona o con  $\text{Tf}_2\text{O}$  que da lugar a una mezcla. La razón estriba en que el nitrilo desplaza el equilibrio hacia la derecha, ya que el triflato de alquilo formado reacciona con el nitrilo rápidamente, dando lugar a una triflilimina (30), que tras hidrólisis conduce a la amida (31).



### Esquema 48

En el caso de emplear acetonitrilo no hemos detectado la N-etilacetamida que era de esperar, pues dada la volatilidad del TfOEt y la solubilidad en agua de la amida, su aislamiento es difícil. Por ello, se llevó a cabo la reacción con benzonitrilo aislándose la amida (32) esperada, lo que confirma la formación de TfOEt y la participación del nitrilo.

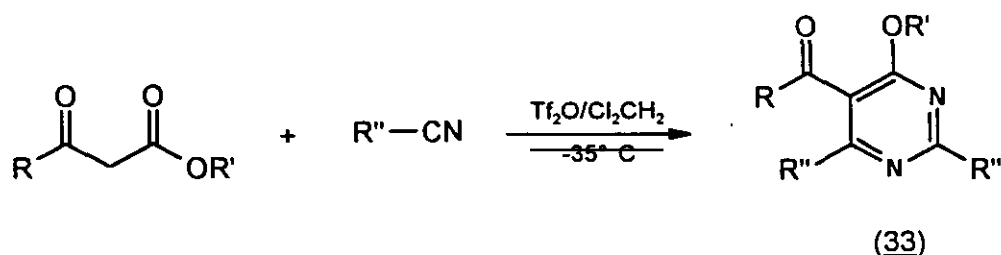


### Esquema 49

Aunque el objetivo de estas reacciones no era la síntesis de  $\gamma$ -pironas, estos resultados nos permiten describir un método alternativo de dimerización del ester acetilacético para dar lugar a este tipo de compuestos, ya que tiene lugar con un rendimiento comparable a algunos procedimientos más complicados, descritos en la bibliografía<sup>53,54,55</sup>.

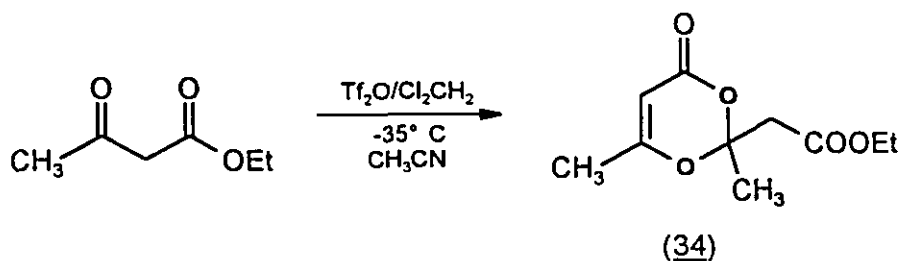
Al considerar la formación del catión (26) como intermedio previo a la formación del triflato de acilo (27), se pensó llevar a cabo la reacción en otras condiciones, para comprobar si era posible la captura de dicho catión por parte del nitrilo, con formación de la correspondiente pirimidina (33).





### Esquema 50

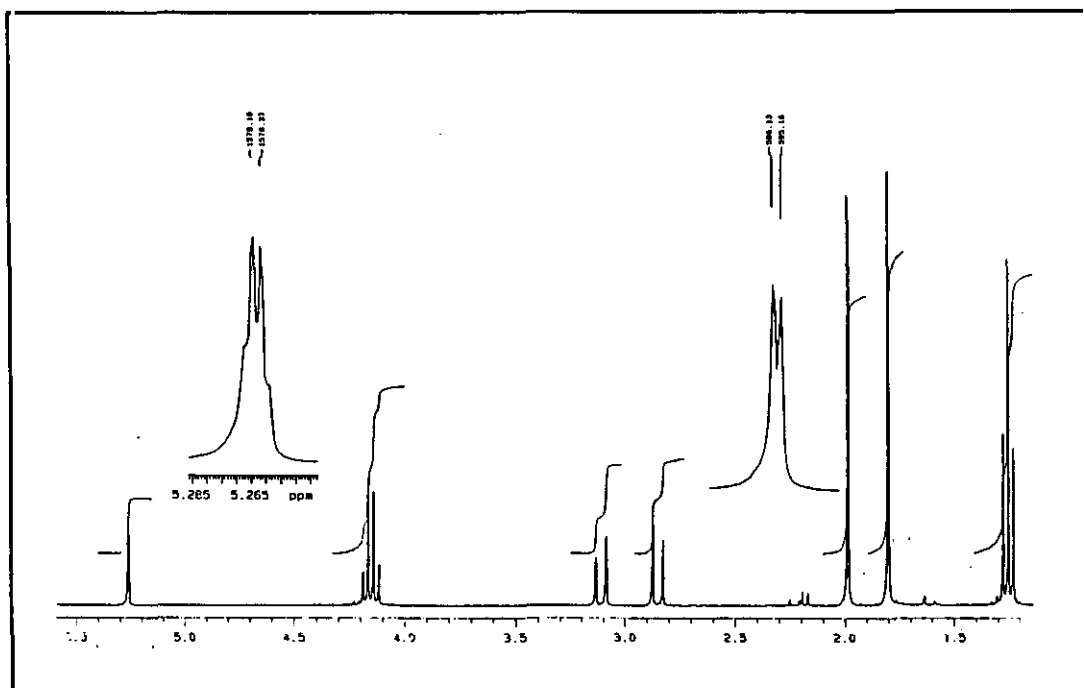
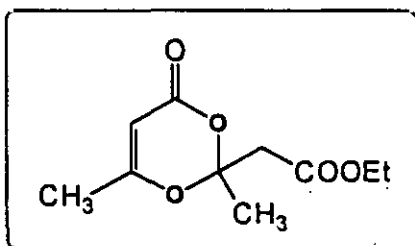
Así, se llevó a cabo la reacción de  $\beta$ -cetoésteres con  $\text{Tf}_2\text{O}$  en presencia de nitrilo a baja temperatura. El producto que se obtuvo no fue la pirimidina (33) que esperábamos y tampoco la  $\gamma$ -pirona (21) que se aisló cuando la reacción tiene lugar a temperatura ambiente. El producto que se obtiene en esta reacción es 2,6-dimetil-2-metilcarbetoxi-1,3-dioxin-4-ona (34), como se muestra en el esquema (51).



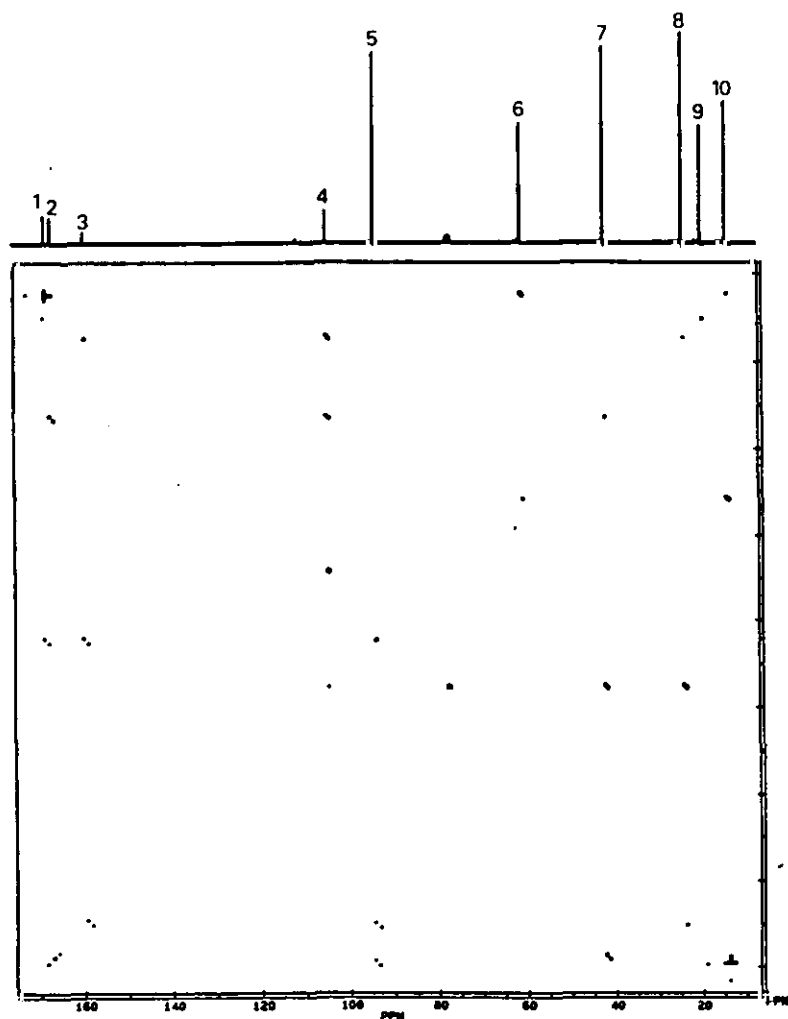
### Esquema 51

La estructura del producto aislado se determinó en base a sus datos espectroscópicos de: IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y EM. A partir ellos se pudo conocer la fórmula molecular y deducir que el producto se podría haber formado por dimerización del acetilacetato de etilo con pérdida de una molécula de  $\text{EtOH}$ . En el espectro de masas también se observa que la molécula posee el resto  $\text{OEt}$ , ya que se ve la fragmentación  $\text{M}-45$ ; este dato también había sido determinado por  $^1\text{H}$ -RMN.

La estructura del compuesto se confirmó realizando experimentos de resonancia utilizando las técnicas APT y 2D-INADEQUATE, las cuales nos permitieron conocer la naturaleza de los carbonos y sus conectividades.



En el espectro de protón puede observarse un acoplamiento alílico del H olefínico con el metilo con una constante de acoplamiento  $^4J = 0.97$  Hz, el sistema AB correspondiente al  $-\text{CH}_2-$  unido al C2 del heterociclo, con una  $^2J = 14.3$  Hz, así como el acoplamiento vecinal del resto etoxilo con una  $^3J = 7.15$  Hz. También se observa el singlete correspondiente al  $\text{CH}_3-$  unido al C1 del ciclo que aparece a 1.8 ppm.

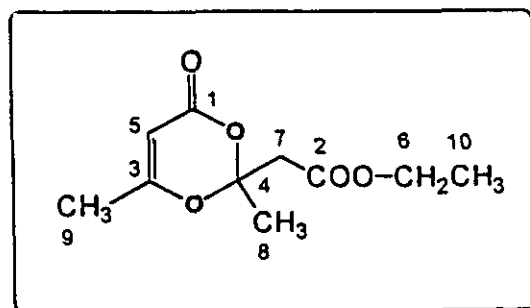


Bruker AC 250 MHz. Condiciones experimentales: 330 mg de compuesto en 0.6 ml de  $\text{CDCl}_3$ . Número de transiciones: 512; número de incrementos: 356; tiempo de espera: 1 s.; tiempo de medida: 60 h.

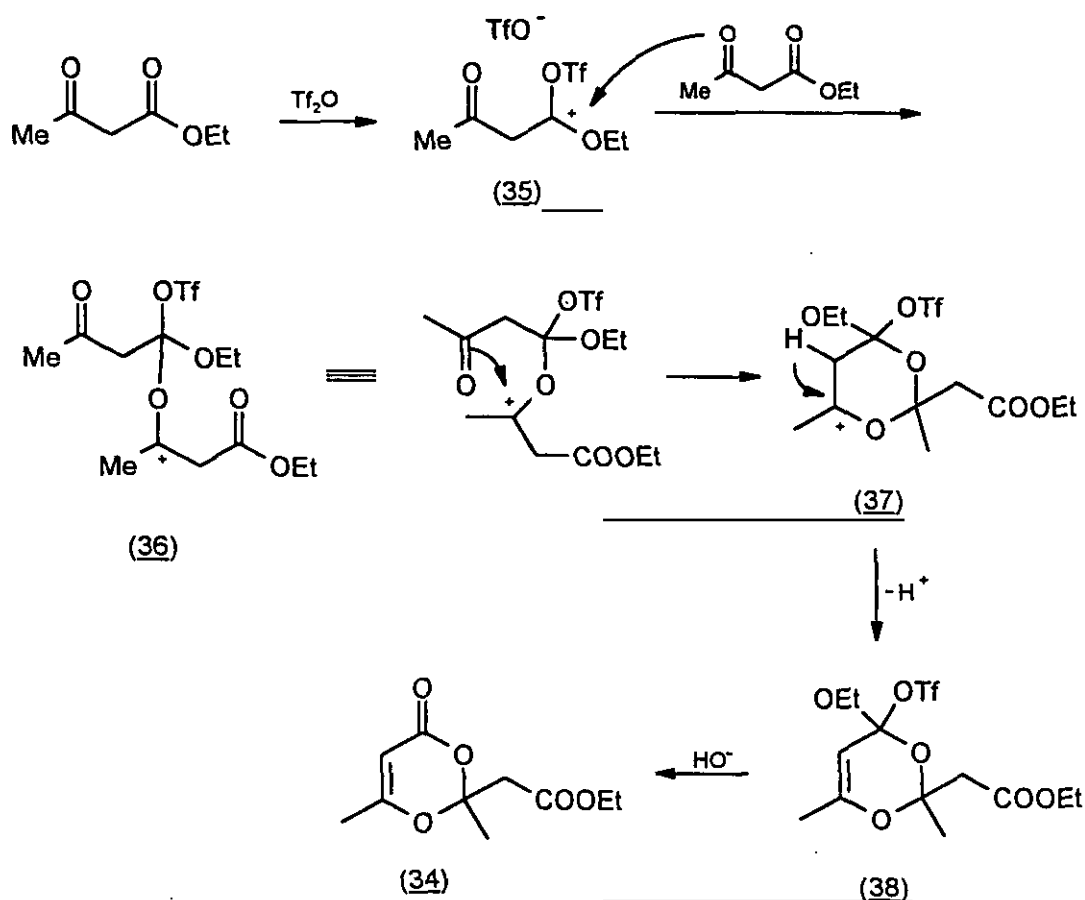
C1-C5-C3-(C9)

C2-C7-C4-C8

C6-C10

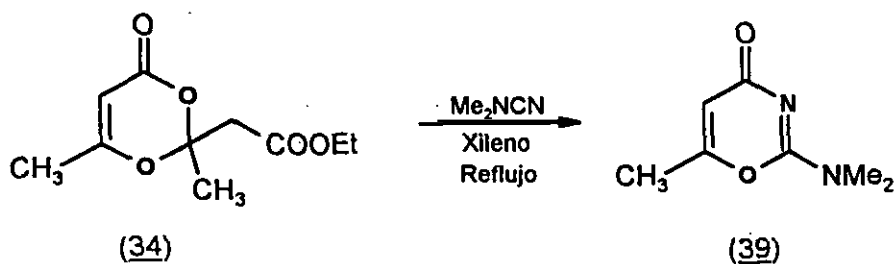


El mecanismo que hemos propuesto para explicar la formación de dicho compuesto consiste en el ataque del  $\text{Ti}_2\text{O}$  al carbonilo del ester para dar lugar a un catión alcoxitrifiloxicarbenio (35). Éste puede ser atacado nucleófilamente por el nitrilo o por el grupo oxo de otra molécula de  $\beta$ -cetoester, obteniéndose el intermedio (36). Este intermedio puede adoptar la disposición adecuada que permite el ataque intramolecular del grupo carbonilo al carbono que soporta la carga positiva para dar (37). Por último tiene lugar la pérdida de un protón formándose el intermedio (38). La hidrólisis básica de la mezcla de reacción permite obtener el producto (34).



Esquema 52

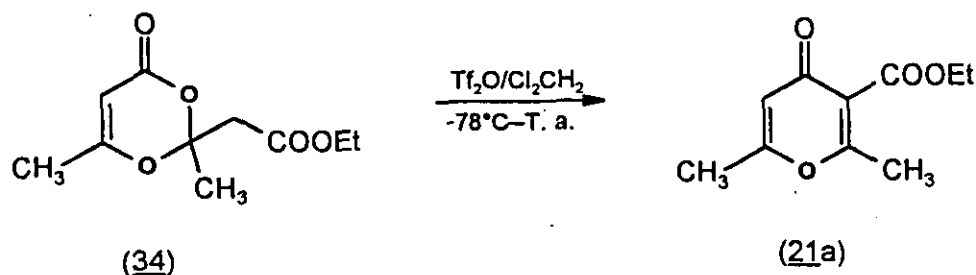
Las 1,3-dioxin-4-onas son importantes como precursores de  $\beta$ -cetoesteres<sup>56</sup>, uracilos<sup>57</sup>, oxazinas<sup>58</sup> y otros derivados heterocíclicos fluorados y trifluormetilados. De acuerdo con uno de estos procedimientos y para confirmar por vía química la estructura del producto (34), se llevó a cabo su reacción con dimetilcianamida a reflujo de xileno, como se muestra en el esquema 53.



Esquema 53

Como cabía esperar se obtuvo la oxazinona (39) como producto de reacción, de manera que este resultado permite confirmar la estructura de (34).

Por último, se llevó a cabo la reacción del compuesto (34) con  $\text{Tf}_2\text{O}$  y  $\text{CH}_3\text{-CN}$  a  $-78^\circ\text{C}$  y posteriormente se calentó hasta temperatura ambiente. Transcurridas 24 h se obtuvo la pirona (21a). Con estos resultados podemos concluir que en la reacción de acetilacetato de etilo con  $\text{Tf}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{-CN}$ , la dioxinona (34) es el producto de control cinético y la pirona (21a) el producto de control termodinámico.



Esquema 54

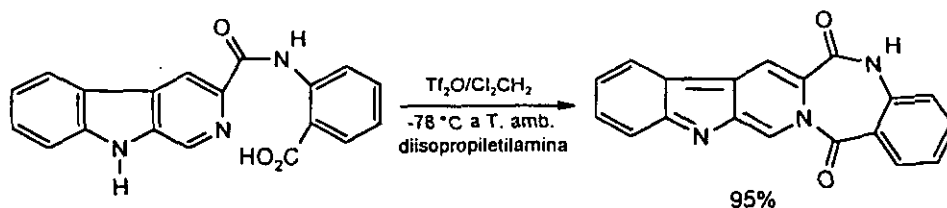
### 3.3 REACCIONES DE DERIVADOS CARBOXÍLICOS CON $\text{Tf}_2\text{O}$ : MECANISMOS Y APLICACIONES SINTÉTICAS.

#### 3.3.1 REACCIÓN DE ESTERES Y ÁCIDOS CARBOXÍLICOS.

Uno de los objetivos de esta memoria es el estudio comparativo de la reactividad de diferentes derivados carbonílicos frente al  $\text{Tf}_2\text{O}$ . Hasta el momento, las cetonas y aldehídos han sido objeto de numerosos trabajos, lo que ha permitido demostrar la formación del catión trifliloxicarbenio como intermedio en las reacciones de compuestos carbonílicos con  $\text{Tf}_2\text{O}$ . Por otro lado, en el apartado 3.2.1 se han llevado a cabo reacciones de  $\alpha$ -halocetonas con  $\text{Tf}_2\text{O}$  en presencia de nitrilo aislándose, con buenos rendimientos, productos correspondientes al ataque del nucleófilo al catión trifliloxicarbenio, lo que confirma una vez más el mecanismo de reacción.

Sin embargo, la reactividad de otros derivados como ácidos, esterés, cloruros y amidas, con anhídrido triflico no ha sido tan estudiada. En este capítulo nos centraremos en la reactividad de ácidos carboxílicos y esterés con  $\text{Tf}_2\text{O}$  en presencia de un nucleófilo, con el fin de conocer la naturaleza de los intermedios que se forman en estas reacciones, así como las aplicaciones sintéticas que ofrecen.

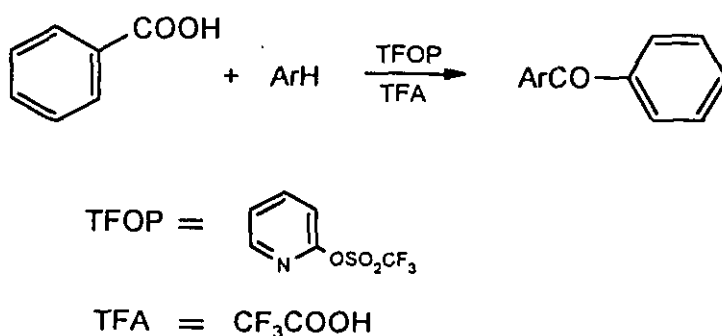
En la bibliografía no se han encontrado referencias acerca de la reactividad de esterés con anhídrido triflico y el único precedente acerca de la reactividad de los ácidos carboxílicos con  $\text{Tf}_2\text{O}$  es, como se indicó en el epígrafe 2.1.4, una reacción de N-acilación intramolecular<sup>15</sup>, para dar lugar a una 1,4-benzodiazepina (esquema 55).



Esquema 55

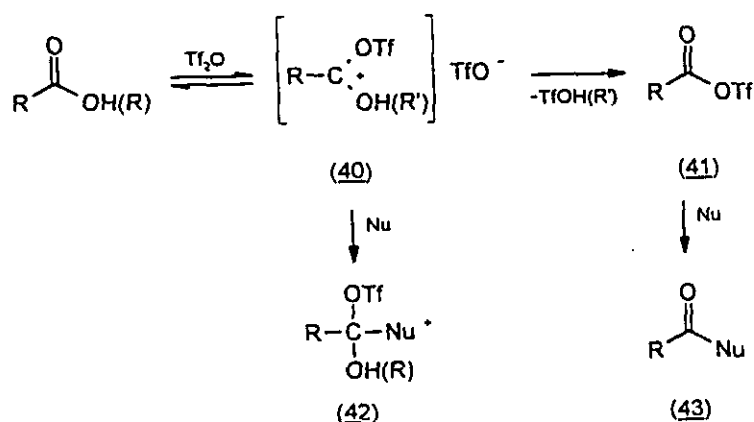
Los autores proponen que la reacción tiene lugar a través de la formación de un triflato de acilo, de acuerdo con los resultados de Effenberger<sup>16,17</sup>. Posteriormente confirman la participación de dicho intermedio mediante una reacción de acilación a partir de ácido benzoico y benceno en presencia de  $\text{Tf}_2\text{O}$ , en la que se obtiene benzofenona.

Por otro lado, otros autores han desarrollado un procedimiento alternativo de acilación a partir de ácidos carboxílicos en presencia de 2-(trifluormetilsulfonilo)piridina<sup>59</sup> (TFOP) y ácido trifluoracético (TFA). En estas reacciones se propone asimismo la formación de anhídridos mixtos como intermedios de reacción. El TFOP actúa como un agente triflatante del ácido carboxílico, formándose el triflato de acilo correspondiente que acila a continuación al sustrato aromático presente en el medio de reacción.



Esquema 56

En los dos precedentes expuestos se postula la formación de triflatos de acilo como intermediarios. Asimismo, nosotros también hemos considerado la formación de estos anhídridos mixtos en la reacción de dimerización del acetilacetato de etilo. Además, hemos podido comprobar que, en condiciones adecuadas, es posible la captura del intermediario catiónico previo a la formación del anhídrido mixto. Por ello, se pensó en llevar a cabo las reacciones de ácidos carboxílicos y ésteres con  $\text{Tf}_2\text{O}$  en presencia de un nucleófilo. Si la captura del catión (40) por parte del nucleófilo, Nu, fuera más rápida que su evolución hacia la formación del triflato de acilo (41), se obtendrían los productos correspondientes a la evolución del intermediario (42). Por el contrario, si la formación del anhídrido mixto (41) fuese más rápida, cabría esperar la formación del producto de acilación del nucleófilo (43), como se indica en el siguiente esquema:



Esquema 57

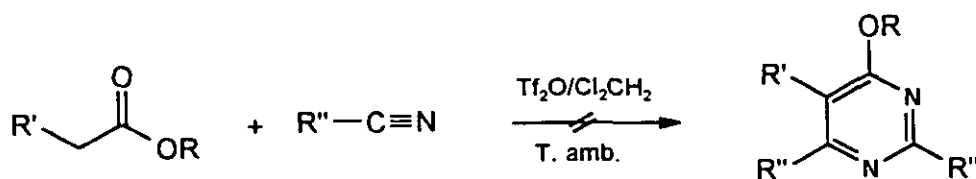
Con estas premisas se llevaron a cabo una serie de reacciones de ácidos y ésteres con  $\text{Tf}_2\text{O}$  en presencia de nitrilos que actuarán como nucleófilos<sup>2,13</sup>. Además, de acuerdo con los antecedentes y los resultados obtenidos en las reacciones con  $\alpha$ -halocetonas<sup>41</sup>, cabe esperar la formación de pirimidinas funcionalizadas.



### 3.3.1.1 ESTERES Y ÁCIDOS ALIFÁTICOS.

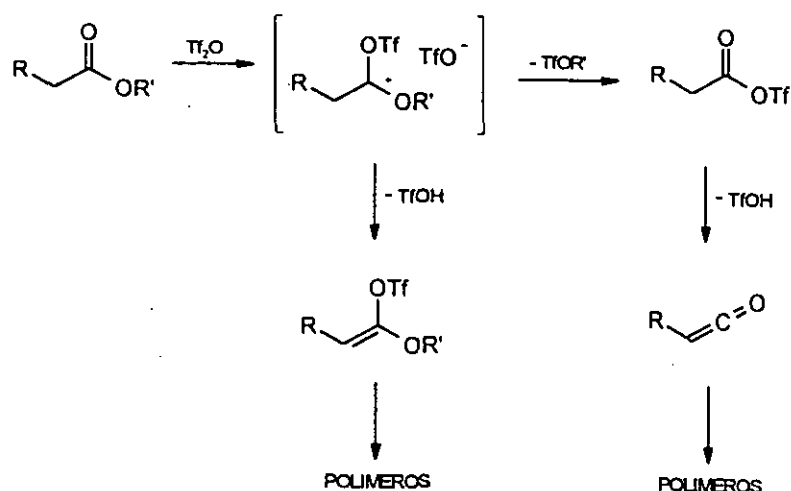
#### ESTERES:

El estudio de la reactividad de los esteres alifáticos se inició empleando condiciones experimentales análogas a las utilizadas con cetonas alifáticas<sup>2</sup> y  $\alpha$ -halocetonas<sup>41</sup> como se indica en el esquema 58:



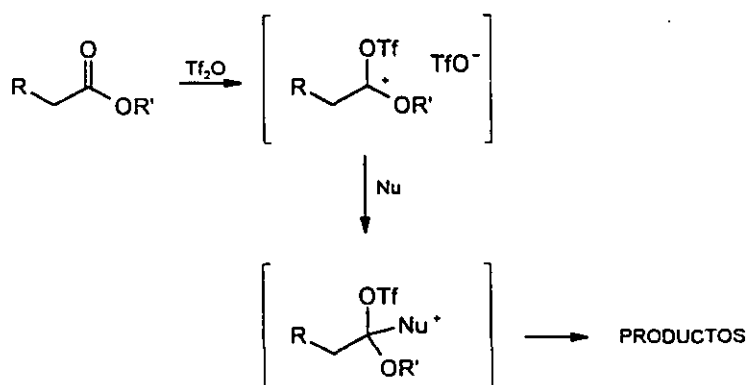
Esquema 58

Por ello las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente; sin embargo, en ningún caso fue posible identificar productos de reacción, obteniéndose en todos los ensayos productos poliméricos. Esto se debe posiblemente a que a esta temperatura está muy favorecida la eliminación, al igual que sucede con los aldehidos, transcurriendo a mayor velocidad que la del atrape del catión por el nucleófilo. Aunque también podría suceder, que a esta temperatura el catión trifililoxicarbenio evolucione hacia la formación de triflato de acilo y éste elimine ácido triflico dando lugar a cetenas. Ambas posibilidades pueden justificar la formación de polimeros como productos de reacción.



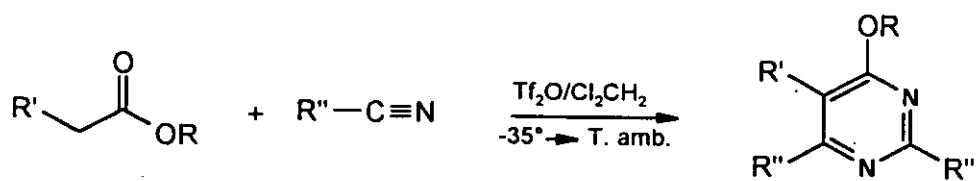
Esquema 59

Para evitar los problemas anteriores se pensó en llevar a cabo la reacción a baja temperatura, lo que permitiría ralentizar los procesos de eliminación y polimerización. Así, podría capturarse dicho intermediario y probar su existencia mediante la formación de productos resultantes del ataque del nucleófilo.



Esquema 60

Con este fin se ha llevado a cabo una serie de reacciones de ésteres alifáticos con  $\text{Tf}_2\text{O}$  en presencia de nitrilos a baja temperatura. De acuerdo con la serie de reacciones que venimos estudiando, cabría esperar la formación de 4-alcóxipirimidinas como se refleja en el esquema 61. Ello es precisamente lo que ocurre, como se muestra en la tabla 3, confirmándose así el mecanismo del esquema 62.

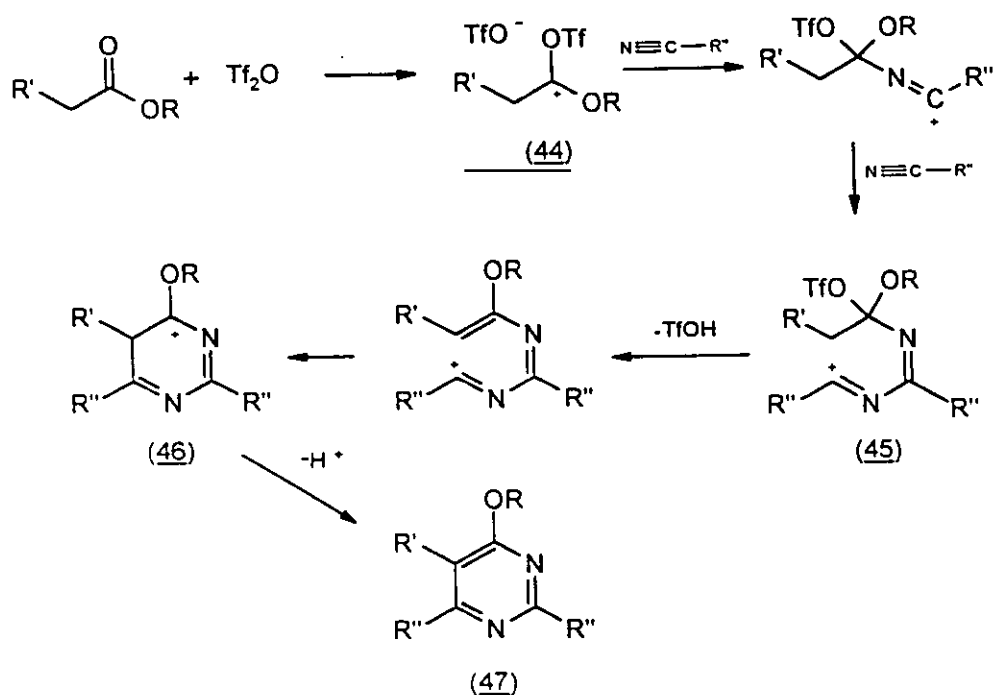


Esquema 61

R	R'	PIRIMIDINA	Rto. (%)
H	Et		30
H	Ph		55
CH <sub>3</sub>	Et		75
CH <sub>3</sub>	nBut		65
nBut	Et		70

TABLA 3

El intermedio (44), formado por el ataque electrófilo del  $\text{Ti}_2\text{O}$  al grupo carbonilo del ester evoluciona en presencia de nitrilo de forma análoga a la observada para la reacción de cetonas<sup>2,41</sup> con  $\text{Ti}_2\text{O}$  y nitrilos. Así, el compuesto carbonílico reacciona con  $\text{Ti}_2\text{O}$  para dar lugar al catión alcóxitrifiloxicarbenio (44) que sufre el ataque de una molécula de nitrilo formándose una sal de nitrilio, que es atacada por otra molécula de nitrilo originando el intermedio (45). Éste elimina ácido trifílico y a continuación tiene lugar el ataque intramolecular del doble enlace a la carga positiva, formándose el intermedio (46). La hidrólisis básica proporciona la pirimidina (47), como queda reflejado en el esquema 62.

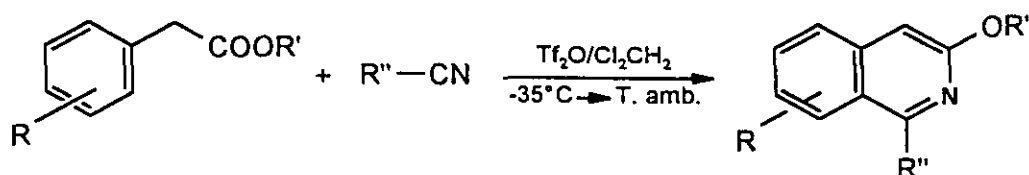


Esquema 62

Las 4-alcopirimidinas poseen importancia biológica e industrial<sup>60,61</sup> ya que algunos derivados muestran actividad farmacológica<sup>62</sup> y otros se emplean como intermedios para la síntesis de sistemas más complejos<sup>63</sup>. Nuestro método de síntesis ofrece una nueva alternativa para la obtención de alcopirimidinas, ya que transcurre en un solo paso y con buenos rendimientos, mientras que la mayoría de los descritos en la bibliografía tienen lugar a través de varias etapas, siendo necesarios, a veces, procesos de transfuncionalización.

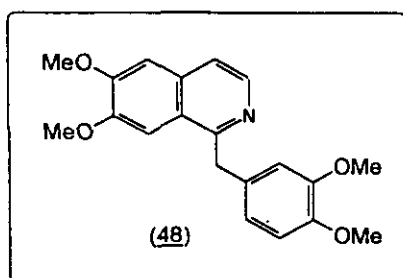
Así por ejemplo, algunos de los métodos más utilizados para la síntesis de estos compuestos parten de las pirimidinonas correspondientes, que vía cloropirimidinas, se transforman en los correspondientes alcoxiderivados<sup>64</sup>. Si las cloropirimidinas intermedias no se obtienen fácilmente, se emplean otros métodos alternativos, que implican un mayor número de pasos<sup>65</sup>.

Cuando la reacción de ésteres alifáticos y  $\text{Ti}_2\text{O}$  en presencia de nitrilos, se llevó a cabo con fenilacetato de etilo a baja temperatura, no se aisló la pirimidina esperada, sino que el producto obtenido fue un derivado de isoquinolina, como se indica en el esquema 63.



Esquema 63

Este tipo de reacción permite obtener 3-alcoxiisoquinolinas sustituidas con buenos rendimientos, como queda reflejado en la tabla 4. Además, empleando reactivos adecuados, se pueden obtener alcaloides análogos a la papaverina (48), compuestos de gran interés farmacológico<sup>66</sup> debido a su actividad como vasodilatadores renales, antihipertensivos<sup>67</sup> y tónicos cardiacos<sup>68</sup>.

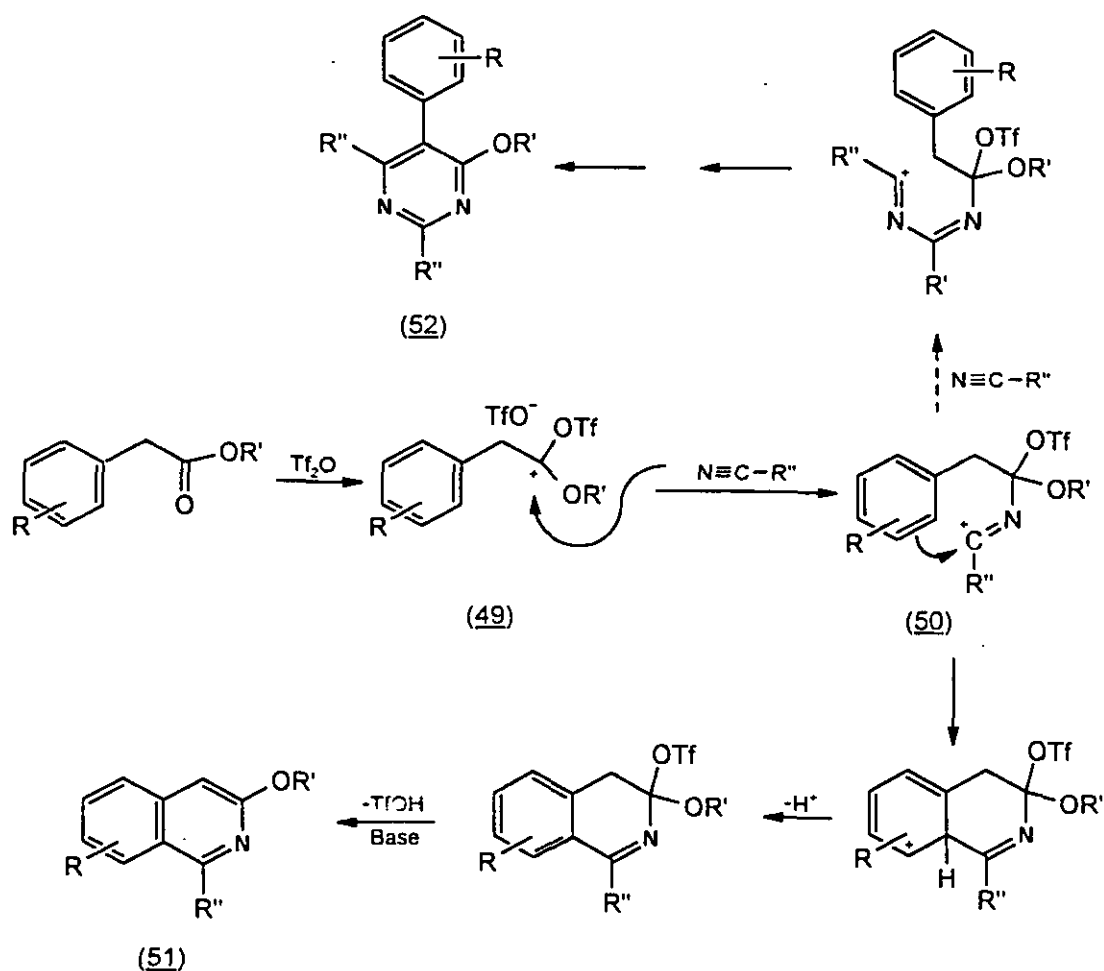


Por ello se han llevado a cabo reacciones con distintos sustratos de partida, obteniéndose en todos los casos los derivados de isoquinolina correspondientes con buenos rendimientos, siempre que el anillo no esté sustituido con grupos electroatrayentes, como se indica en la tabla 4<sup>69</sup>.

ESTER	R''	ISOQUINOLINA	Rto.(%)
	Me		60
	Me		65
	Ph		55
	Me		62
	3,5-(diMeO)PhCH2		60
	Me	—	—
	Me	—	—

TABLA 4

El mecanismo que proponemos para esta reacción es formalmente análogo al descrito para la reacción de ésteres alifáticos con  $\text{Tf}_2\text{O}$ . De acuerdo con ello, mediante el ataque nucleófilo del nitrilo al carbocatión (49) se origina el catión nitrilio (50). El intermedio (50) posee el tamaño y disposición adecuados para que tenga lugar un proceso de ataque electrofílico al anillo aromático. Dicho ataque origina, finalmente, un derivado de isoquinolina (51), mientras que el ataque de una segunda molécula de nitrilo al intermedio (50), originaría la pirimidina (52), como se muestra en el esquema 64.



Esquema 64

La síntesis de isoquinolinas expuesta presenta una elevada regioselectividad, obteniéndose un único isómero cuando el anillo aromático está activado adecuadamente. Sin embargo, cuando no lo está, se detecta por RMN la formación de una mezcla de isoquinolina (51) y de la pirimidina (52), formada por ataque de una segunda molécula de nitrilo. Así, cuando la reacción se lleva a cabo con 2-metilfenilacetato de metilo se observó la formación de ambos compuestos.

Por otro lado, el control de la temperatura en esta reacción posee una gran importancia sobre los productos formados, favoreciéndose a temperaturas superiores la formación de pirimidinas como producto final, proceso favorecido entrópicamente.

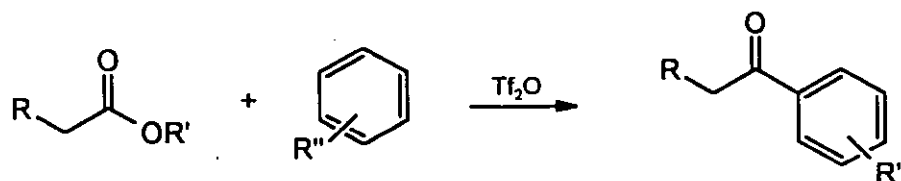
Este nuevo método para la síntesis de isoquinolinas permite obtener estos compuestos con buenos rendimientos, como ya se ha indicado. Además, evita algunos de los problemas que presentan los procedimientos tradicionales que implican varios pasos y/o procesos de transfuncionalización, como pueden ser la de Bischler-Napieralski<sup>70</sup>, Pictet-Spengler<sup>71</sup> y Pictet-Gams<sup>72</sup> entre otras.

Dada la importancia farmacológica de algunos derivados de isoquinolina<sup>67,68</sup>, además de las síntesis clásicas, se encuentran descritos en la bibliografía otros métodos alternativos para la formación del anillo de isoquinolina, que permiten la introducción de otros grupos funcionales, si bien estos procedimientos tienen lugar en varias etapas<sup>73,74,75</sup>.

La obtención tanto de las 4-alcoxipirimidinas, como de las 3-alcoxiisoquinolinas, puede explicarse admitiendo la formación de un catión alcoxitrifiloxicarbenio como intermedio en las reacciones de ésteres con  $\text{Tf}_2\text{O}$ . Sin embargo, también es posible que dicha reacción evolucione hacia la formación de un triflato de acilo (ver esquema 57); por ello consideramos también interesante abordar la reactividad de los ésteres alifáticos como agentes acilantes, a través de las reacciones del hexanoato de etilo frente a distintos arenos. De todos los ensayos realizados, sólo cuando la reacción se llevó a cabo con un areno muy activado,



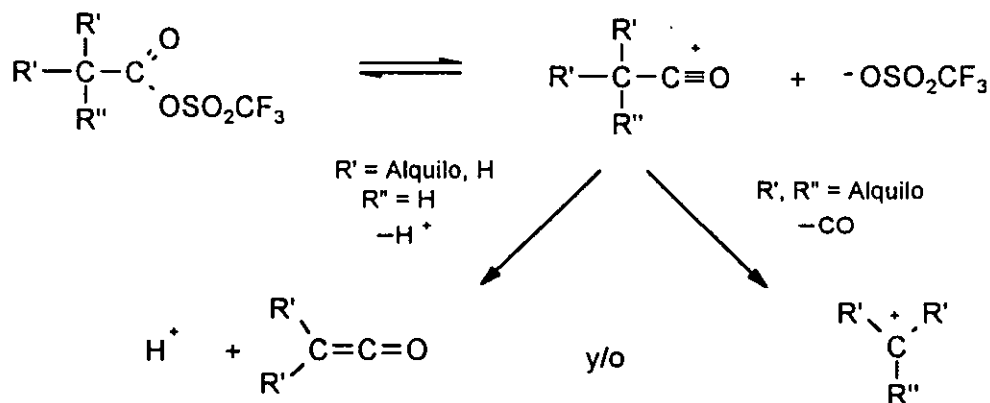
fue posible detectar el producto de acilación, aunque con un rendimiento muy bajo, como puede apreciarse en la tabla del esquema siguiente.



R''	Rto(%)
CH <sub>3</sub> O	25
CH <sub>3</sub>	—
H	—

Esquema 65

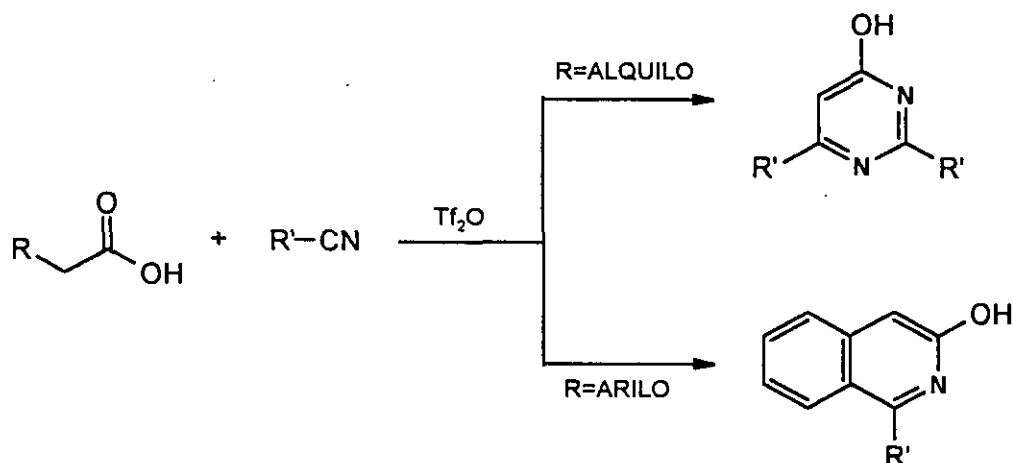
Estos resultados están de acuerdo, con los obtenidos por Effenberger<sup>16,17</sup>, quien encontró dificultades en la síntesis de triflatos de acilo alifáticos debido a su inestabilidad térmica. Estos compuestos se descomponen fácilmente por efecto de la temperatura dando lugar a cetena y/o carbocationes, por eliminación de H<sup>+</sup> o CO respectivamente, como se refleja en el esquema 66.



Esquema 66

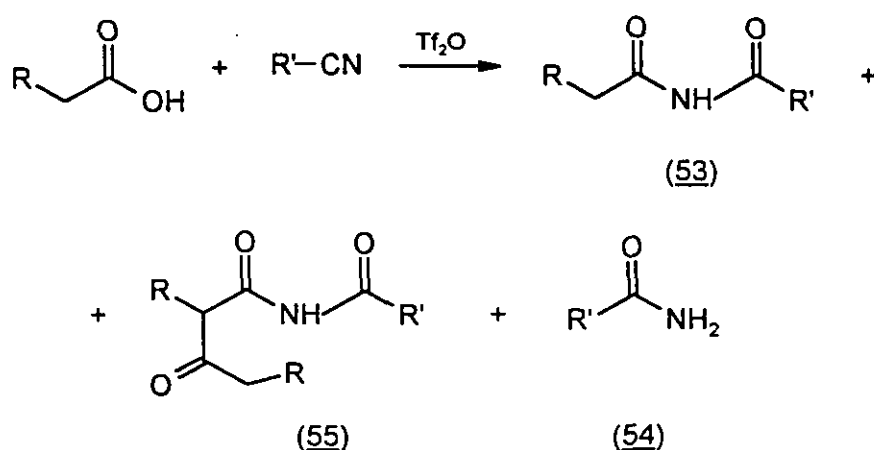
### ÁCIDOS:

Las reacciones llevadas a cabo con los esteres nos ha permitido demostrar la formación de un catión alcóxitrifiloxicarbenio como intermedio en las reacciones de esteres alifáticos con  $\text{Trf}_2\text{O}$ . Por ello se pensó estudiar las reacciones de ácidos carboxílicos con  $\text{Trf}_2\text{O}$  y nitrilos en las mismas condiciones. En este caso cabría esperar la formación de 4-hidroxipirimidinas o 3-hidroxiisoquinolinas como se indica en el esquema siguiente:



Esquema 67

Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción de distintos ácidos con anhídrido triflico en presencia de nitrilos no se aislaron los productos que cabría esperar, incluso cuando se emplearon derivados activados. Al analizar la mezcla de reacción se aislaron los siguientes productos: imidas (53), amidas (54) y la 2-acilimida (55), cuando la reacción se llevó a cabo con ácido propiónico.



Esquema 68

En la tabla siguiente se muestran los resultados obtenidos. En el caso de emplear sustratos muy activados como por ejemplo el ácido 2,5-dimetoxifenilacético, tampoco se obtuvieron las correspondientes isoquinolinas, sino que se detectó por RMN<sup>76</sup> la formación de una ciclobenzobutanona por acilación intramolecular del producto de partida.

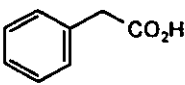
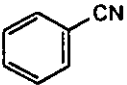
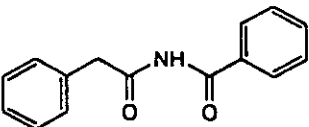
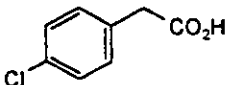
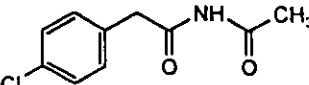
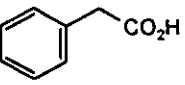
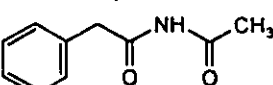
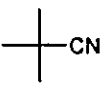
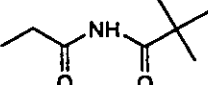
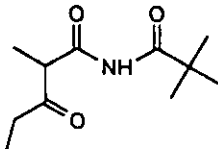
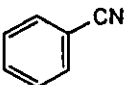
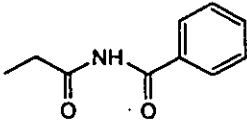
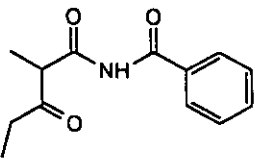
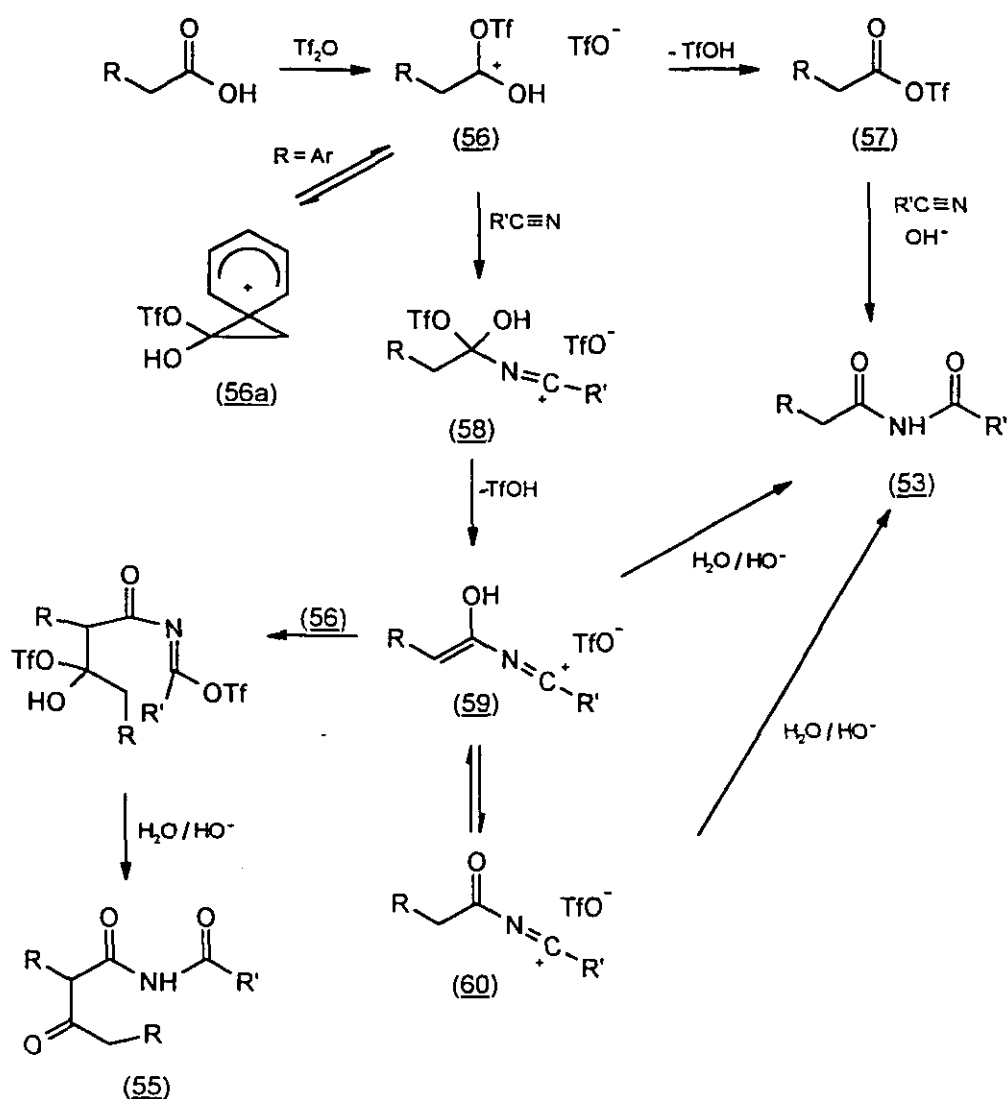
ACIDO	NITRILO	IMIDA	Rto(%)
			40
	$\text{CH}_3\text{—CN}$		49
	$\text{CH}_3\text{—CN}$		31
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—CO}_2\text{H}$			20
			40
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—CO}_2\text{H}$			20
			42

TABLA 5

El mecanismo que se propone para explicar la obtención de estos productos es el siguiente (ver esquema 69): la formación de la imida (53) puede haber tenido lugar tanto por reacción del nitrilo con el anhídrido mixto (57), en un proceso formalmente análogo a la reacción de Ritter, como por ataque del nitrilo al catión

(56). En este caso, se formaría la sal de nitrilio (58), que elimina ácido triflico dando lugar a (59) que debe estar estabilizado, por el efecto +K del doble enlace conjugado, respecto del tautómero (60), en el que la carga positiva estaría desestabilizada por el efecto -K del CO. La hidrólisis básica de este intermedio conduciría a la imida (53).



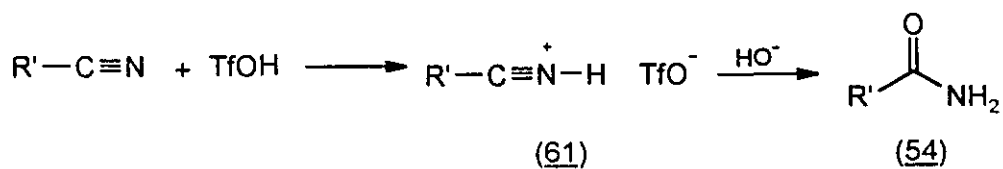
Esquema 69

La segunda vía permitiría explicar también la formación de (55), en el caso de que la reacción se lleve a cabo con ácido propiónico, por acilación del intermedio (59) con (56). En el caso  $R=Ar$  no se observa la formación de productos análogos a (55), debido probablemente a la mayor estabilización del intermedio (56) a través de cationes tipo fenonio<sup>77</sup> (56a).

Con el fin de obtener nuevos datos que nos permitan determinar el mecanismo por el cual tiene lugar la reacción, se llevó a cabo la obtención del triflato de acilo siguiendo el procedimiento descrito por Effenberger<sup>16,17</sup> (ver esquema 16), pero en presencia de nitrilo. Sin embargo en este caso no se observó la formación de la correspondiente imida.

Los datos obtenidos parecen indicar que la reacción de ácidos carboxílicos alifáticos con  $Tf_2O$ , también transcurre con formación de un intermedio catiónico. Sin embargo, en este caso no se aíslan los productos de ciclación (pirimidinas y/o isoquinolinas) como en el caso de los ésteres. Ello puede ser debido a la menor reactividad del intermedio (59) en el caso de los ácidos lo que impide el ataque de una segunda molécula de nitrilo y la posterior ciclación.

Por otro lado, la reacción del ácido triflico, que se elimina en el proceso, con el exceso de nitrilo presente en el medio, da lugar a la sal de nitrilio (61) que tras hidrólisis origina la amida (54).



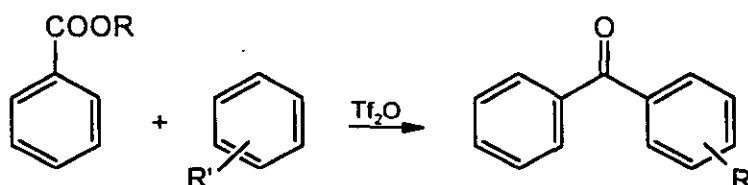
Esquema 70

Finalmente, cabe señalar que las reacciones de los ácidos carboxílicos con  $\text{Tf}_2\text{O}$  en presencia de nitrilos permiten describir un método alternativo para la síntesis de imidas asimétricas. Este procedimiento se lleva a cabo en condiciones suaves ( $-35/20^\circ\text{C}$ ) y puede ser alternativo a otros descritos en la bibliografía<sup>78</sup>, en los que se emplean condiciones más enérgicas. Así por ejemplo, algunos autores<sup>79</sup> obtienen las imidas, también por reacción de ácidos carboxílicos con nitrilos en presencia de ácido trifluoracético, pero a temperaturas que oscilan entre  $80-100^\circ\text{C}$ .

### 3.3.1.2 ESTERES Y ÁCIDOS AROMÁTICOS.

#### ESTERES:

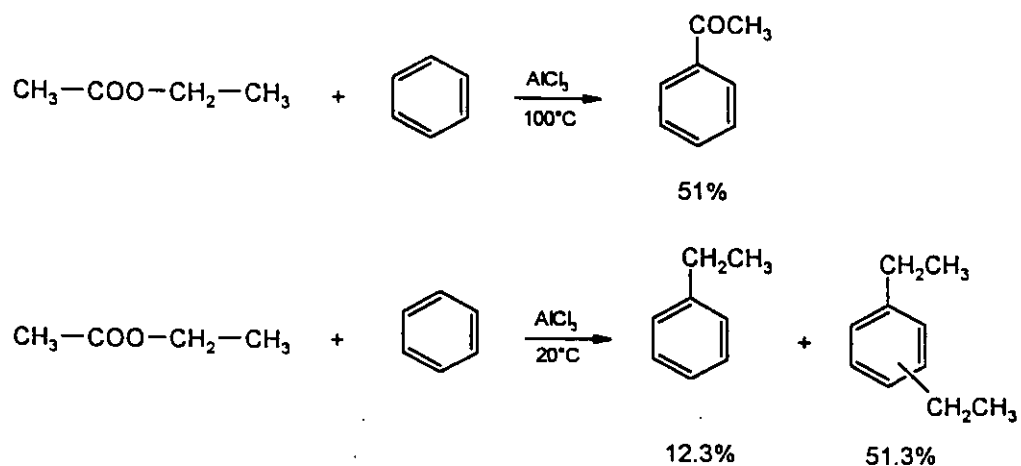
Debido a la estructura de los esteres aromáticos, no es posible la obtención de sistemas heterocíclicos a través de su reacción con  $\text{Tf}_2\text{O}$  en presencia de nitrilos, ya que estos sustratos no poseen hidrógenos en posición  $\alpha$  que permitan la eliminación de  $\text{TfOH}$  y posterior ciclación, como se muestra en el esquema 62. Sin embargo, basándonos por un lado en los resultados obtenidos en la reacción del acetilacetato de etilo con  $\text{Tf}_2\text{O}$ , en la que hemos propuesto un triflato de acilo como *intermedio* y por otro, en los resultados obtenidos por Effenberger y colaboradores<sup>16,17</sup>, quienes han desarrollado un buen método de acilación basado en la elevada reactividad de los triflatos de acilo, decidimos llevar a cabo una serie de reacciones de acilación de arenos que, en este caso, actuarían como nucleófilos.



Esquema 71

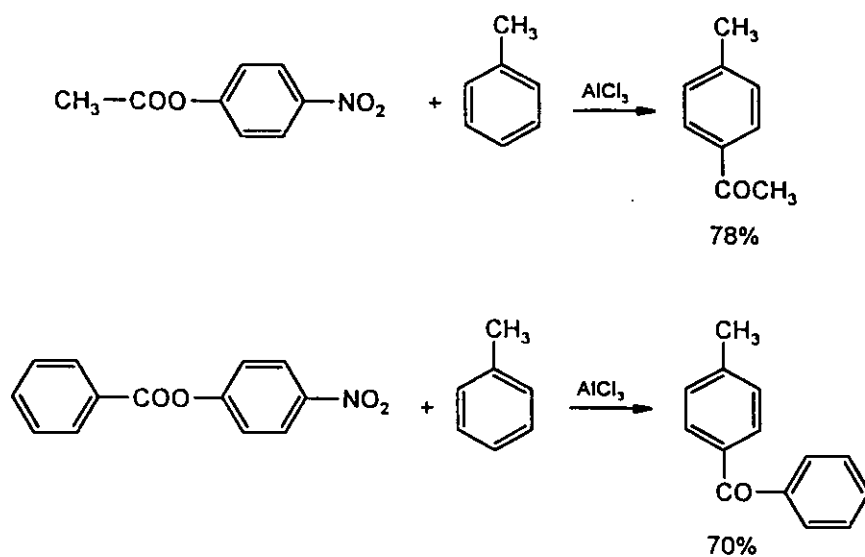
Estas reacciones permitirían ofrecer un método alternativo de acilación a partir de esteres, obviando algunos de los problemas que normalmente presentan este tipo de reacciones, ya que, cuando se emplean los esteres como agentes acilantes, tiene lugar normalmente una competencia entre los productos de acilación y alquilación<sup>80,81</sup>.





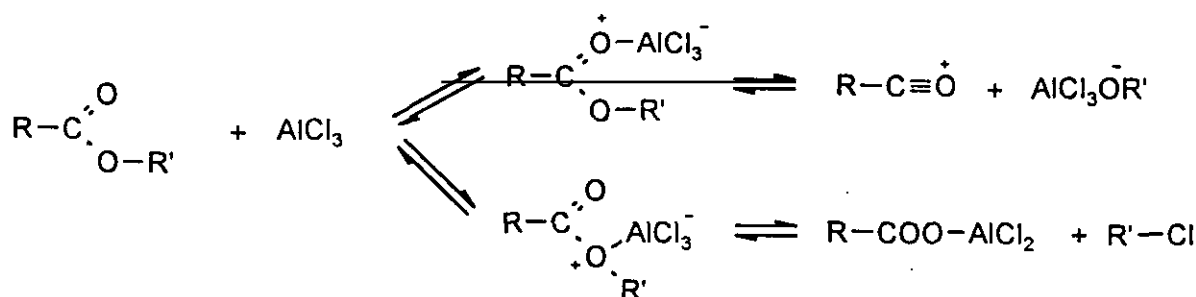
Esquema 72

Tan sólo en el caso de los ésteres p-nitrofenílicos y en presencia de catalizadores de Lewis, se ha conseguido la acilación exclusiva con buenos rendimientos<sup>82</sup>.



Esquema 73

La razón de estos resultados reside en que los esteres pueden ser atacados en cualquiera de los dos oxígenos por parte del catalizador ácido de Lewis. El ataque al oxígeno carbonílico conduce a un complejo inicial, que evoluciona posteriormente hacia la generación de un catión acilio que actúa como agente acilante. Por otro lado, el ataque al oxígeno alcohólico conduce a otro complejo, que deriva hacia la obtención del haluro correspondiente al resto R', que actúa como agente alquilante. Uno y otro mecanismo justifican la obtención simultánea de productos de acilación y de alquilación. Las proporciones relativas de uno u otro proceso, dependen principalmente de las condiciones en las que se lleve a cabo la reacción.



Esquema 74

Asimismo, este mecanismo permite explicar la acilación exclusiva en los esteres p-nitrofenílicos ( $\text{R}' = \text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), ya que en estos sustratos la formación del complejo intermedio que derivaría hacia el haluro correspondiente, se encuentra desfavorecida por la desactivación del anillo.

Ante las dificultades encontradas en la bibliografía acerca de las acilaciones a partir de esteres, se consideró interesante el estudio del sistema ester de ácido carboxílico/ $\text{Tf}_2\text{O}$  como reactivo acilante. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando un exceso del areno que actúa como disolvente, excepto en los casos en los que los productos de partida son sólidos o poco accesibles, en cuyo caso se emplea 1,2-dicloroetano como disolvente.

El producto de acilación se obtiene en todos los casos con buenos rendimientos, como queda reflejado en la tabla 6, incluso en el caso de sustratos parcialmente desactivados como el bromobenceno. Sin embargo, cuando se empleó un sustrato completamente desactivado como el nitrobenceno, no se aisló su producto de acilación sino antraquinona. Este hecho se podría explicar mediante la condensación del ester consigo mismo. Para confirmarlo, se llevó a cabo una reacción en ausencia de areno, identificándose asimismo antraquinona, aunque en bajo rendimiento.

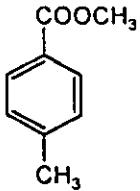
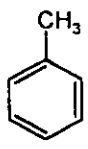
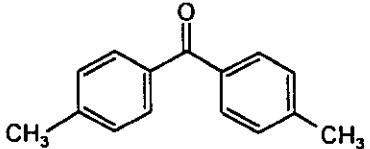
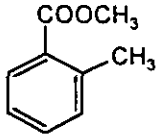
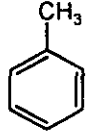
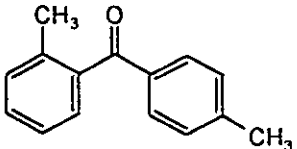
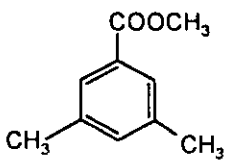
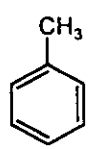
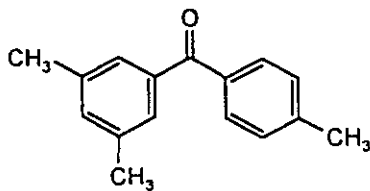
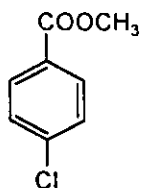
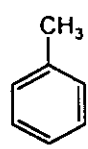
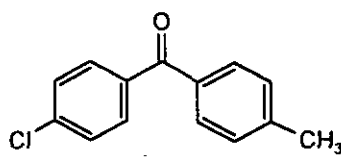
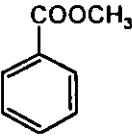

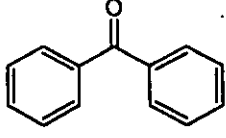
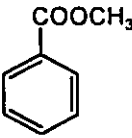
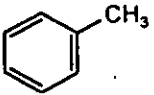
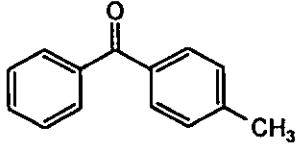
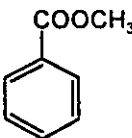
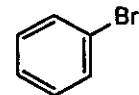
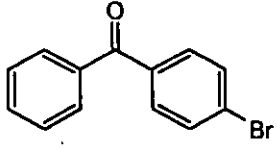
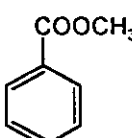
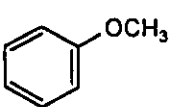
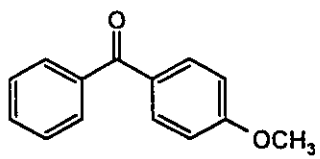
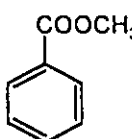
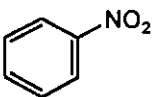
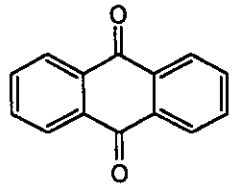
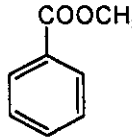
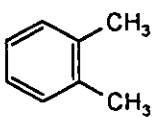
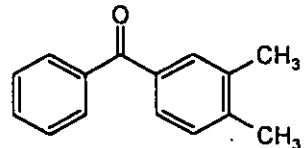
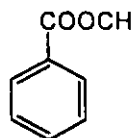
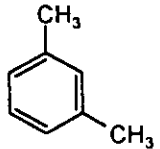
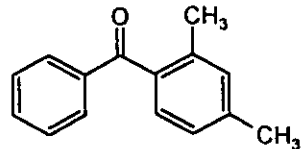
Ester	Areno	Cetona	Rto(%)
			70
			78
			76
			79

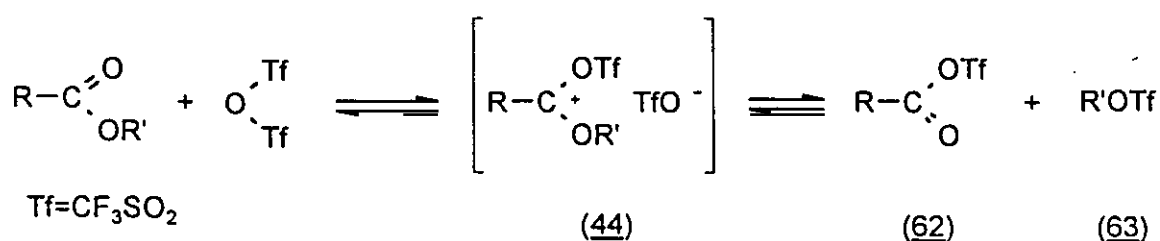
TABLA 6

Ester	Areno	Cetona	Rto(%)
			60
			75
			80
			50
			25
			80
			75

**TABLA 6 (continuación)**

La reacción muestra una elevada regioselectividad, ya que se aísla un sólo isómero en el caso de arenos sustituidos. En resumen, estas reacciones suponen un buen método para la síntesis de diarilcetonas, que permite incluso la síntesis de sustratos altamente sustituidos.

El mecanismo propuesto en la reacción entre un ester y el  $\text{Tf}_2\text{O}$  consiste en el ataque electrófilo de éste al grupo carboxilo, con formación de un catión trifiloxicarbenio (44), como ya hemos demostrado en el apartado anterior. Este intermedio podría evolucionar finalmente para dar lugar a dos triflatos, uno de acilo (62) y otro de alquilo (63).



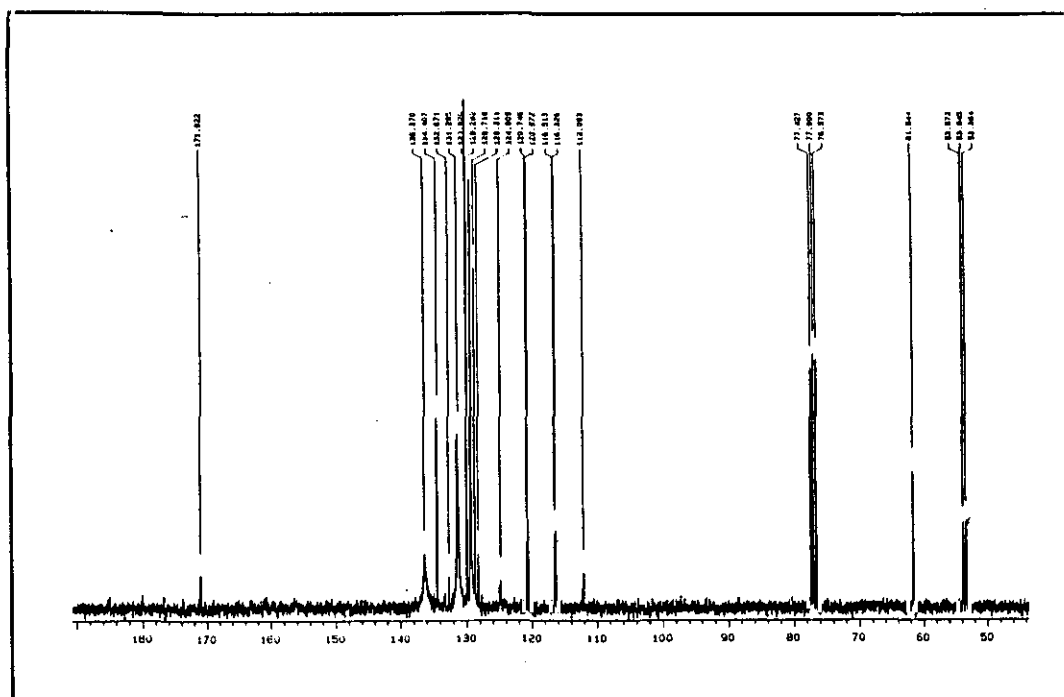
### Esquema 75

De acuerdo con el mecanismo propuesto para la reacción del  $\text{Tf}_2\text{O}$  con ester, tanto la especie (44) como (62) podrían actuar como agente acilante. Para conocer con más detalle la naturaleza de los intermedios en estos procesos, se llevó a cabo la reacción de benzoato de metilo con  $\text{Tf}_2\text{O}$  a temperatura ambiente, pero después de 24 h. se observó por RMN que no había tenido lugar reacción alguna. Dado que la mezcla de reacción no era totalmente miscible, se adicionó  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  y se mantuvo en agitación 24 h. adicionales. Transcurrido este tiempo se registró otro espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN comprobándose de nuevo la no existencia de reacción alguna. Dado que las reacciones de acilación se habían llevado a cabo a reflujo del areno o 1,2-dicloroetano, a continuación se calentó suavemente (reflujo de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ ). Al cabo

de 40 h. se repitió el  $^{13}\text{C}$ -RMN, observándose la aparición de nuevas señales, correspondientes a una mezcla de varios productos. En la tabla siguiente se recogen los datos obtenidos:

ESTER $\text{Ti}_2\text{O}$ t(h)	-CO-	C-1	C-2, C-6	C-3, C-5	C-4
$\delta(\text{ppm})$					
24	167.65	130.29	129.71	128.39	133.04
48	167.39	129.94	129.50	128.29	132.93
Reflujo $\text{Cl}_2\text{CH}_2$	-	-	131.29	129.29	136.37
40	171.02	128.21	129.92	128.71	134.40

**TABLA 7**

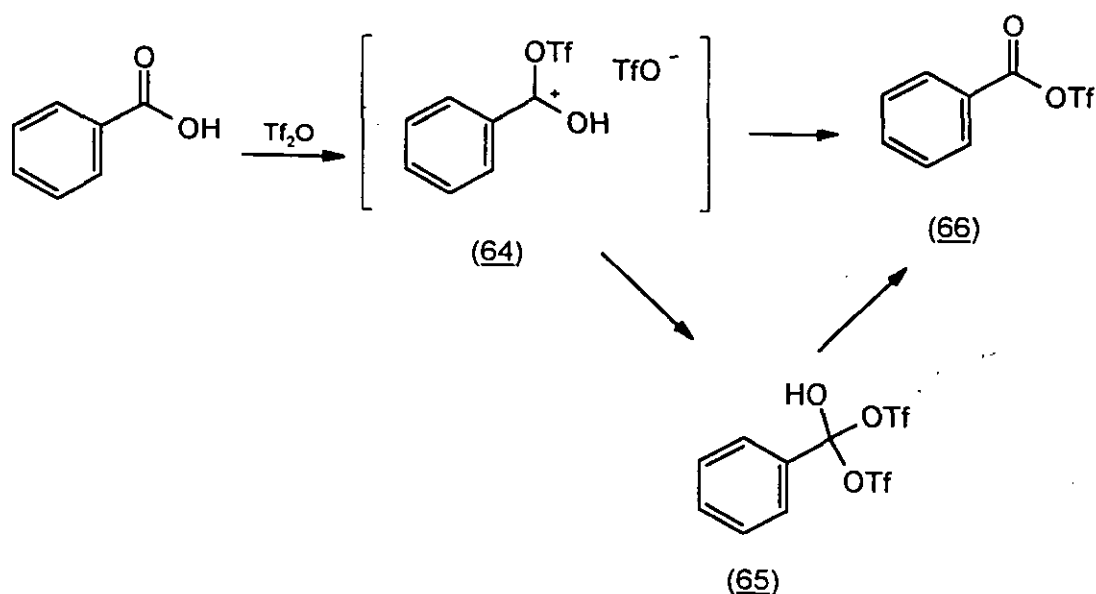


Reflujo  $\text{Cl}_2\text{CH}_2/t=40\text{h}$

Con el fin de poder hacer una asignación inequívoca de las señales y comparar la reactividad de estos esteres con la de ácidos análogos, se inició el estudio de la reacción de ácidos carboxílicos aromáticos con anhídrido triflico. Asimismo, se llevó a cabo la síntesis del triflato de benzoilo según el método descrito por Effenberger<sup>16,17</sup>, para conocer el desplazamiento químico de sus carbonos.

### ÁCIDOS:

La reacción de ácido benzoico con  $\text{Trf}_2\text{O}$  a reflujo de benceno conduce con buenos rendimientos a benzofenona, según los autores<sup>15</sup>, a través de la formación de triflatos de acilo. Por otro lado, nosotros proponemos la formación de una especie catiónica como intermedio en la reacción de los ácidos alifáticos, aunque no descartamos la posibilidad de que dicha especie evolucione hacia un anhídrido mixto. Por ello consideramos interesante estudiar la reacción del ácido benzoico con  $\text{Trf}_2\text{O}$  a través de RMN para conocer la naturaleza de los posibles intermedios de reacción que se muestran en el esquema siguiente:



**Esquema 76**

Para poder realizar la asignación de las señales y determinar la naturaleza de estos intermedios se han recogido datos de RMN de intermedios análogos<sup>83,84</sup>, y otros se han calculado de acuerdo con la bibliografía<sup>14</sup>. A continuación se indican estos valores:



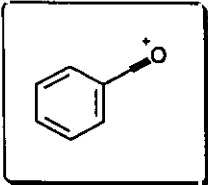
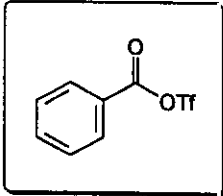
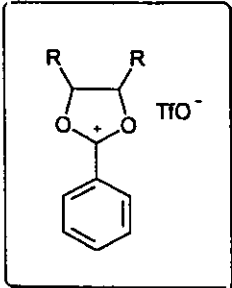
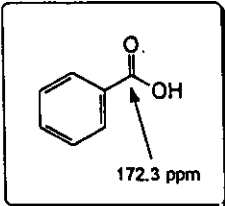
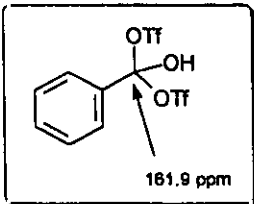
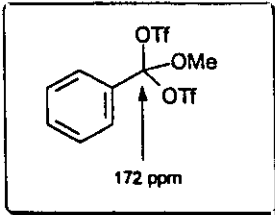
INTERMEDIOS	-CO-	C-1	C-2, C-6	C-3, C-5	C-4
	$\delta(\text{ppm})$				
	154.80	87.70	141.3	132.90	149.40
	177.7	-	131.88	129.38	138.21
	171-181	118.30	132.3	131.70	140.9
					
					
					

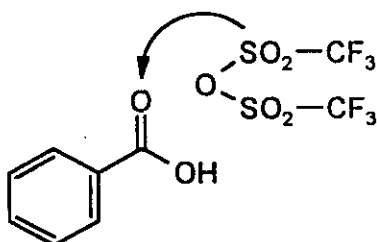
TABLA 8

Se ha llevado a cabo la reacción de ácido benzoico con  $\text{Tf}_2\text{O}$  en  $\text{Cl}_3\text{DC}$  y a temperatura ambiente controlando la evolución del proceso a través de RMN. En la tabla 9 se recogen los resultados obtenidos.

BENZOICO $\text{Tf}_2\text{O}$ t(h)	-CO-	C-1	C-2, C-6	C-3, C-5	C-4
	$\delta(\text{ppm})$				
0	172.75	129.31	130.25	128.49	133.88
0.5	173.01	129.01	130.34	128.54	134.11
7	174.05	128.93	130.69	128.75	134.87
15	174.53	127.50	130.88	128.87	135.40
	162.50	-	130.62	-	134.58
24	176.70	125.17	131.62	129.30	137.26
	162.58	-	130.62	128.93	134.64
40	175.86	125.83	131.34	129.14	136.63
	162.46	128.81	130.57	128.89	134.60
72	177.43	124.55	131.88	129.45	137.95
	162.56	128.63	130.60	128.91	134.71

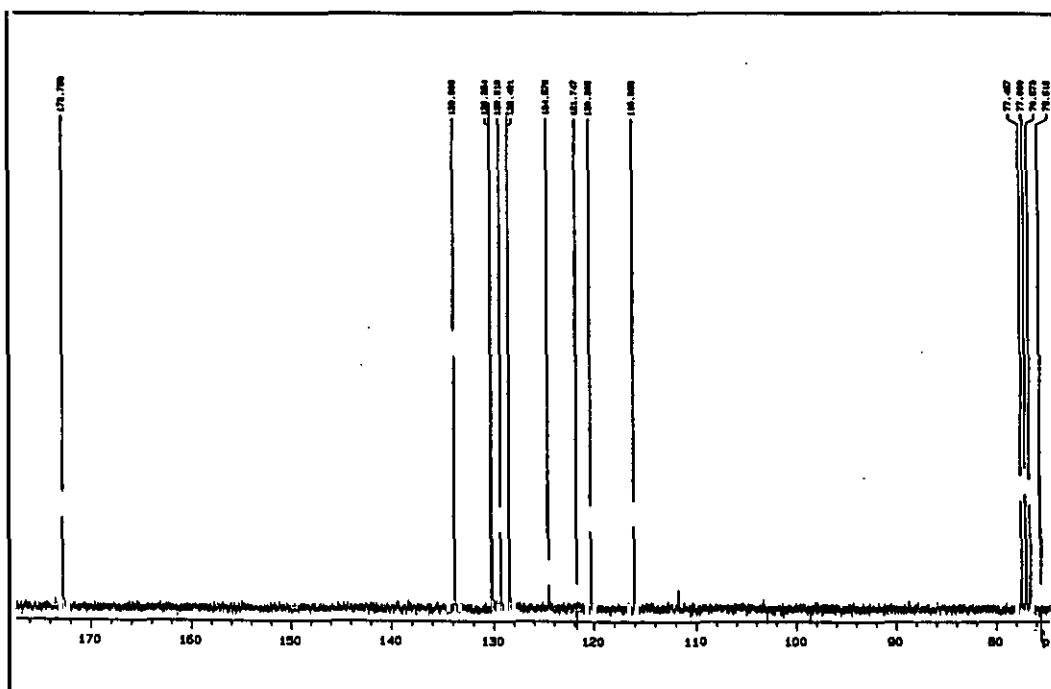
TABLA 9

En primer lugar se registró el espectro del producto de partida observándose que la señal del H ácido salía muy ancha debido al intercambio. Una vez adicionado el  $\text{ Tf}_2\text{O}$  la señal no varió su posición (12.98 ppm), aunque su anchura disminuyó considerablemente. Además, se observó que la reacción no es inmediata, ya que, el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN registrado para  $t=0$ , corresponde a las señales de los productos de partida. Transcurridos 30 minutos se registró un nuevo espectro en el que se pudo comprobar que el desplazamiento químico de las señales del ácido habían sufrido una ligera variación, aunque ésta puede estar dentro del error experimental. Sin embargo, al cabo de 7 h. se comprobó que las señales habían variado sensiblemente y el  $-\text{CO}-$  pasa de 172.75 a 174.05 ppm y el C-1 de 129.31 a 128.93 ppm. Cabe esperar que en este momento se haya iniciado la interacción entre ambos reactivos, por ataque electrófilo del  $\text{ Tf}_2\text{O}$  al O carbonílico como se indica en el esquema 77. Por ello, el C carbonílico tendrá densidad de carga positiva por lo que aparecerá a campo más bajo. Por la misma razón el H del grupo OH ácido se desapantalla y pasa de 12.98 a 14.3 ppm.

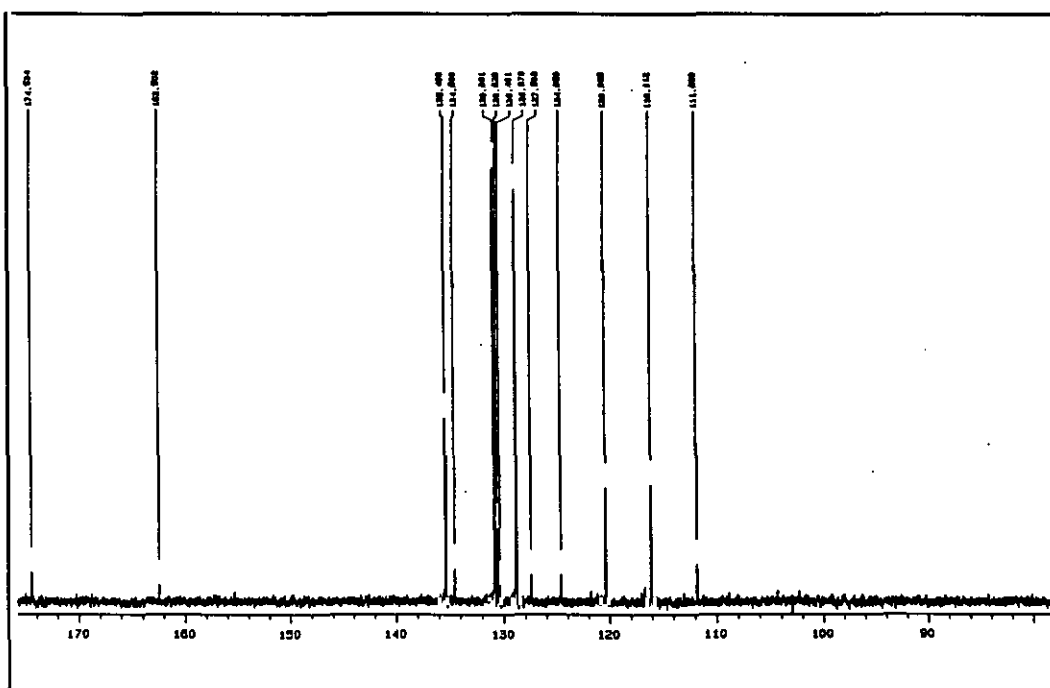


Esquema 77

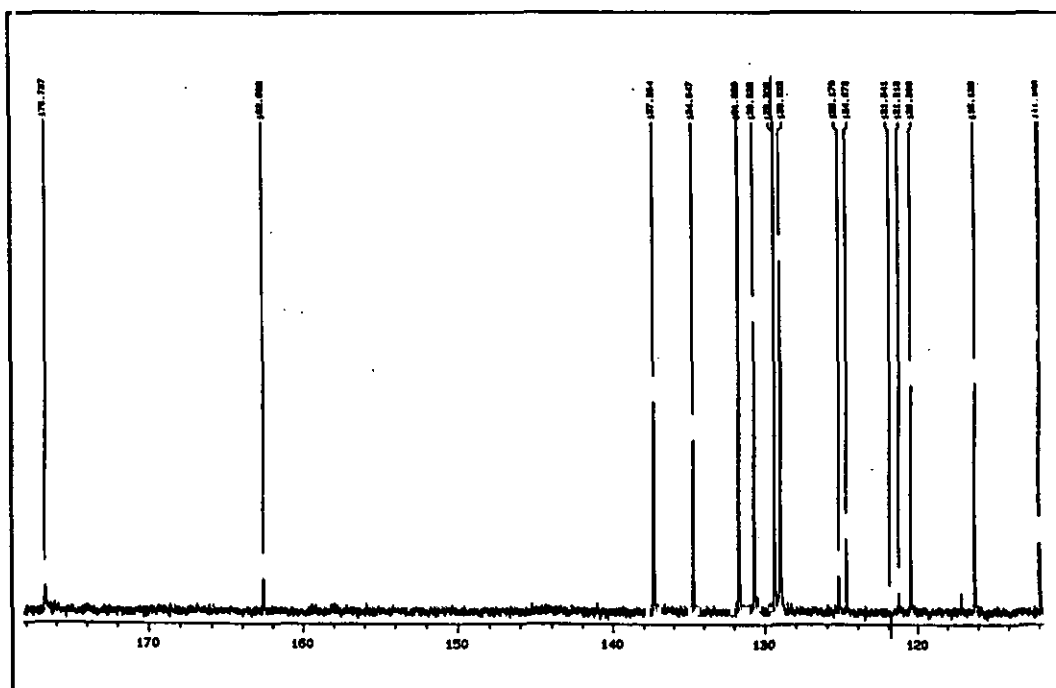
Se registraron espectros a las 15 y 24 h., en los que se observó que el C carbonílico se va desapantallando cada vez más, mientras el C-1 se apantalla. Además, comienzan a aparecer otras señales correspondientes a una nueva especie; en el espectro realizado a las 40 h. ya pueden verse todas con suficiente intensidad lo que permitió su asignación (ver espectros en las páginas siguientes).



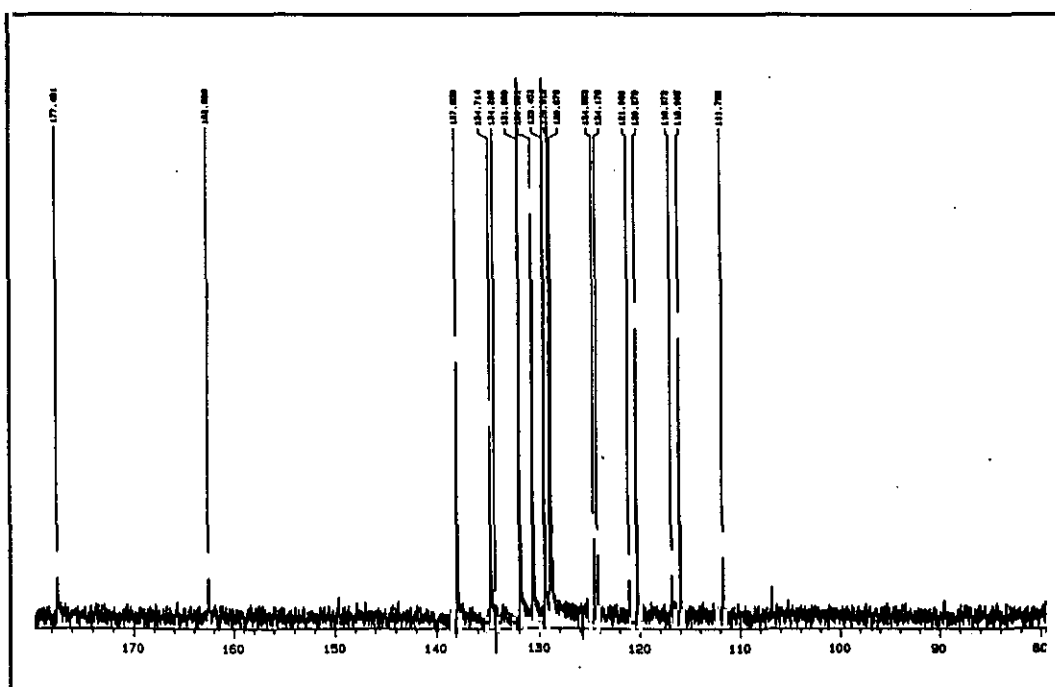
t=0h



t=15h

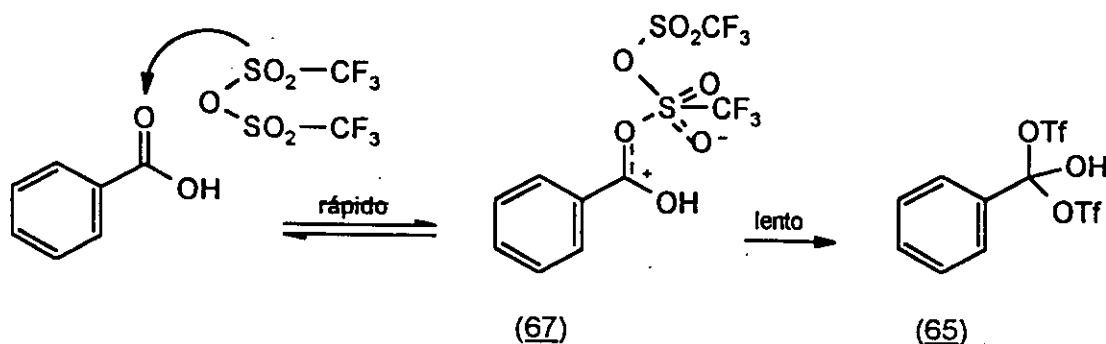


t=40h



t=72h

Se observó que las señales iniciales se van desplazando y al cabo de 40 h. aparecen a 175.86, 125.83, 131.34, 129.14 y 136.63 ppm. Estas señales deben pertenecer al complejo de coordinación (67) que se forma entre el  $\text{Tf}_2\text{O}$  y el ácido, de manera, que el desplazamiento progresivo observado hacia campos más bajos del carbono carbonílico, será función del aumento de carga positiva sobre dicho C.

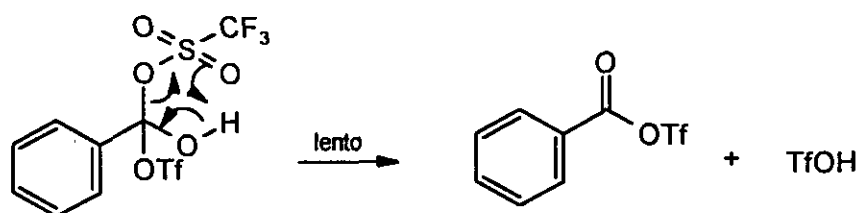


Esquema 78

Por otro lado, en las señales que van apareciendo (162.46, 128.81, 130.57, 128.89, 134.60) se observa que los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo son más parecidos a los valores del producto de partida. Esta especie debe ser el intermedio (65), formado por evolución del complejo (67). Para confirmar esta asignación, se calculó el desplazamiento químico del C cuaternario tomando como referencia el efecto que producen 2 grupos OTf en el caso de los gem-bistriflato alquílicos (recogido en tabla 8). Se observó que el valor calculado es 161.9 ppm y el experimental 162.46 ppm.

En el espectro registrado a las 72 h. se observa de nuevo la existencia de dos especies, (65) y otra, cuyas señales (177.43, 124.55, 131.88, 129.45, 137.95) se corresponden con las del triflato de acilo (66) (tabla 8), sintetizado según el método descrito por Effenberger<sup>16,17</sup>.

De acuerdo con estos datos, cabe pensar que la especie (65) evolucione hacia el triflato de acilo (66) por eliminación concertada, más o menos sincrónica, de TfOH:



Esquema 79

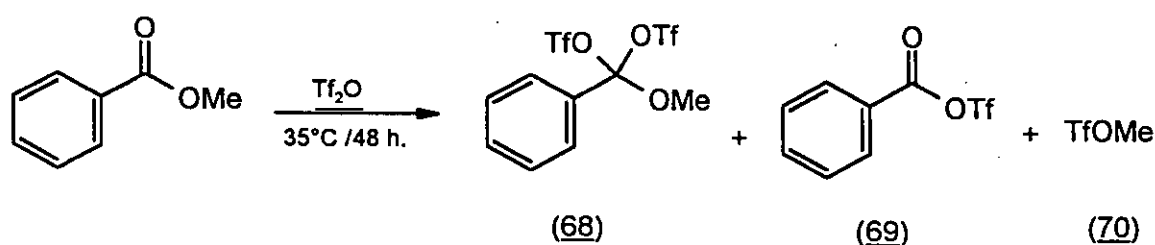
Los resultados de este estudio muestran que a temperatura ambiente, los ácidos carboxílicos aromáticos reaccionan con el Tf<sub>2</sub>O dando lugar a un complejo intermedio con un apreciable desarrollo de carga positiva sobre el C carbonílico, así como sobre el H del grupo OH. Se descarta la formación de una especie catiónica, ya que, los átomos de C del anillo no sufren una variación comparable con la que se observa en el caso de otras especies catiónicas descritas en la bibliografía (tabla 8). Este intermedio evoluciona hacia la formación de (65), que elimina TfOH dando lugar al triflato de acilo (66).

Una vez concluido el estudio de la reactividad de ácidos carboxílicos con Tf<sub>2</sub>O, el cual nos ha permitido conocer más detalles sobre los intermedios que se forman en estos procesos, podemos analizar los datos obtenidos para los ésteres (tabla 7) y en los que se aprecian algunas diferencias.

Así, cabría pensar que el éster reaccione mejor con el Tf<sub>2</sub>O, ya que debido al efecto +K del grupo OMe, el O carbonílico tendrá mayor densidad de carga negativa, por tanto el ataque electrófilo por parte del Tf<sub>2</sub>O debería estar favorecido. Sin embargo, mientras que el ácido benzoico reacciona completamente con anhídrido triflico a temperatura ambiente tras 40 h., el benzoato de metilo no reacciona tras 48 h., siendo necesario elevar la temperatura, (reflujo Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), para iniciar la

reacción. Ello puede ser debido al mayor efecto estérico existente sobre el C carbonílico del ester, que dificultará el ataque efectivo por parte de un reactivo voluminoso como el  $\text{Tf}_2\text{O}$ .

Dado que son necesarias condiciones más enérgicas para que se inicie la reacción, en el caso de los esteres no es posible detectar el complejo de coordinación  $\text{Tf}_2\text{O}$ /ester, formado en el primer estadio de la reacción. En el espectro registrado a las 48 h. a reflujo de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  se observa que existen dos especies. Del análisis de las señales y teniendo en cuenta las conclusiones anteriores, podemos deducir que las señales 171.02, 128.21, 129.92, 128.71, 134.40 pertenecen al ortoester mixto (68), y las señales ensanchadas a 131.29, 129.29 y 136.37 pertenecen al anillo del triflato de acilo (69) que en estas condiciones comienza a descomponerse. Se observa que hay dos cuádrupletes correspondientes al grupo OTf: uno debe corresponder a la especie (68) y el otro al  $\text{TfOMe}$  (70) que se forma en el proceso. La presencia del triflato de alquilo se puede confirmar por la aparición de un metilo a 4.22 ppm en  $^1\text{H}$ -RMN de acuerdo con datos de la bibliografía<sup>85</sup> y por la de una señal a 61.64 ppm en  $^{13}\text{C}$ -RMN.



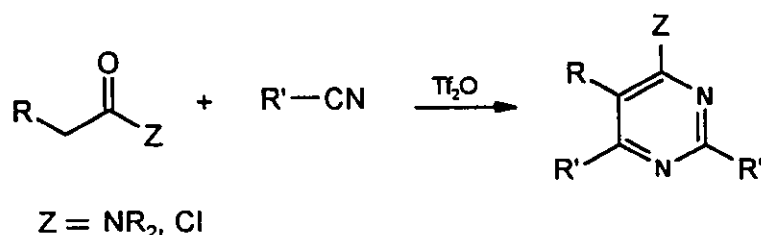
Esquema 80

Cabe indicar que las señales de los C aromáticos del intermedio (68) corresponden con las análogas de los ácidos; por otro lado, el valor del desplazamiento químico del C cuaternario calculado considerando los mismos efectos para los grupos OTf que en el caso de los ácidos (tabla 8), correlaciona muy bien con el valor experimental observado: 172.2 (calculado)-171.02 (observado).



### 3.3.2 REACCIÓN DE CLORUROS DE ÁCIDO Y AMIDAS.

De acuerdo con la línea de trabajo que se ha desarrollado a lo largo de la memoria y con el fin de continuar con el estudio comparativo de la reactividad de diferentes compuestos carbonílicos con  $\text{Ti}_2\text{O}$ , se han abordado las reacciones de cloruros de ácido y amidas con anhídrido trifílico en presencia de nitrilos. En este caso cabía esperar la formación de 4-amino y 4-cloropirimidinas respectivamente, como se indica en el esquema 81:



Esquema 81

Sin embargo, en los ensayos realizados con cloruros y amidas no se ha podido identificar en ningún caso la pirimidina esperada ni producto orgánico alguno. Cuando se llevó a cabo la reacción con amidas se observó la formación de productos salinos de acuerdo con lo ya descrito en la bibliografía<sup>21,22,23</sup>. En el caso de los cloruros tampoco se han obtenido hasta la fecha resultados concluyentes.

A la vista de los datos obtenidos con esteres y ácidos carboxílicos, consideramos que la influencia de la temperatura en estas reacciones es decisiva. Por ello, para obtener conclusiones definitivas dentro de esta línea de investigación es necesario continuar con el estudio de la reactividad de cloruros y amidas en diferentes condiciones experimentales, con optimización de tiempos y sobre todo de

temperaturas. Asimismo, un estudio paralelo mediante RMN análogo al desarrollado para el caso de esteres y ácidos, permitiría tener información acerca de los intermedios de reacción que puedan formarse.

## **4. PARTE EXPERIMENTAL**

En este capítulo de la memoria se describen los métodos generales de síntesis de las diferentes series de compuestos, así como los datos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y Espectro de Masas de cada uno de ellos. Se incluyen los espectros de algunos ejemplos representativos de cada serie.

La caracterización de los productos se ha llevado a cabo con los siguientes aparatos:

**IR:** Espectrómetro Perkin-Elmer 257.

**$^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN:** Espectrómetros Varian VXR 300 y Bruker AC 250.

**Masas:** Varian-MAT 711 de doble enfoque.

**Puntos de fusión y ebullición:** No están corregidos.

#### 4.1 PREPARACIÓN DE ANHIDRIDO TRIFLUORMETANOSULFÓNICO<sup>86</sup>.

En un matraz de 500 ml. con dos bocas provisto de cabeza de destilación, se introducen 36 g (240 mmol) de ácido trifluormetanosulfónico. Se agregan 27.3 g (190 mmol) de pentóxido de fósforo y se deja a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se calienta lentamente hasta que destila el anhidrido bruto (82-88°C). Se obtienen 28-32 g (83-91%).

Para aumentar la pureza del anhidrido obtenido, es conveniente redestilarlo. Para ello, se añaden 3.2 g de pentóxido de fósforo y se destila (81-84°C), obteniéndose 27.9 g de anhidrido puro.

IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1470 (f); 1240 (f); 1130 (f).

#### 4.2 SÍNTESIS GENERAL DE 5-HALOPIRIMIDINAS.

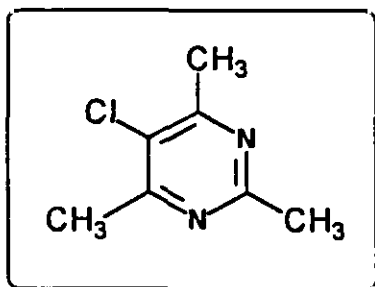
A una mezcla de 0.011 mol de  $\text{Tf}_2\text{O}$  y 0.022 mol de nitrilo en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro, se adiciona lentamente y con agitación 0.01 mol del compuesto carbonílico disuelto en 10 ml de disolvente. Terminada la adición, se deja la mezcla de reacción a temperatura ambiente y con agitación, durante 1-4 días.

El exceso de nitrilo es eliminado por destilación a presión reducida, el residuo se disuelve en  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  y es hidrolizado con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3x25ml) hasta pH básico. La fase orgánica se lava con solución saturada de  $\text{NaCl}$  (3x25ml) hasta pH neutro y se deja secar sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo de reacción es purificado por cristalización o bien mediante cromatografía de columna.

#### 4.2.1. SÍNTESIS DE 5-CLORO-2,4,6-TRIMETILPIRIMIDINA.

Siguiendo el método general descrito en el apartado 4.2 se hacen reaccionar 2.00 g (0.0216 mol) de cloroacetona con 10 ml de acetonitrilo y 7.30 g (0.059 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro. Tiempo de reacción 24 h.

Se obtienen 2.37 g (86%). El producto se purifica a través de una columna cromatográfica de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de éter/ $\text{CCl}_4$  en proporción 2:8. Punto de ebullición  $43-44^\circ\text{C}/0.01\text{ mmHg}$ .



IR (film;  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 1560 (mf); 1435 (mf); 1390 (f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 2.49 (s. 3H); 2.42 (s. 6H).

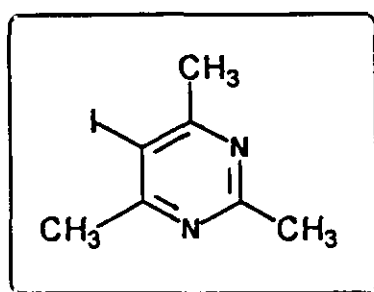
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 164.16 (C1); 163.36 (C2, C4); 127.17 (C3); 25.05 ( $\text{CH}_3\text{-C2}$ ); 22.16 ( $\text{CH}_3\text{-C6}$ ,  $\text{CH}_3\text{-C7}$ ).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 156 ( $\text{M}^+$ , 22.20); 141 ( $\text{M}^+\text{-CH}_3$ , 2); 121 ( $\text{M}^+\text{-Cl}$ , 3%); 86 (59.25); 84 (100).

#### 4.2.2 SÍNTESIS DE 5-iodo-2,4,6-TRIMETILPIRIMIDINA.

De acuerdo con el método general descrito en el apartado 4.2 se hacen reaccionar 2 g (0.0108 mol) de iodoacetona con 2.36 g (0.057 mol) de acetonitrilo, y 3.68 g (0.013 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico. Tiempo de reacción 3 días.

Se obtuvieron 1.47 g (55%). El producto se purifica a través de una columna cromatográfica de gel de sílice y se eluye con  $\text{CCl}_4$ /éter en proporción 4:1. Punto de ebullición  $39\text{-}40^\circ\text{C}/0.01\text{ mmHg}$ .



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 1580 (f); 1550, 1520 (mf); 1430 (mf); 1010 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 2.70 (1s, 6H); 2.62 (1s, 3H).

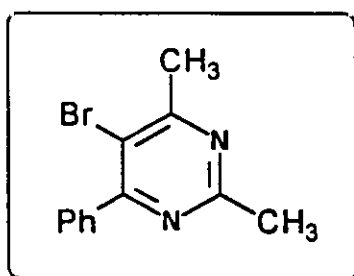
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 168.80 (C4, C6); 165.95 (C2); 96.54 (C5); 29.33 ( $\text{CH}_3$ -C4,  $\text{CH}_3$ -C6); 24.86 ( $\text{CH}_3$ -C2).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 248 ( $\text{M}^+$ , 100); 233 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 1); 121 ( $\text{M}^+ - \text{I}$ , 5.5); 80 (35.5).

#### 4.2.3 SÍNTESIS DE 5-BROMO-4-FENIL-2,6-DIMETILPIRIMIDINA.

Siguiendo el método general descrito en el apartado 4.2 se hacen reaccionar 2 g (0.0133 mol) de bromuro de fenacilo con 1.2 g (0.0293 mol) de acetonitrilo y 4.12 g (0.0146 mol) de anhídrido trifílico en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro. Tiempo de reacción 2 días.

Se obtienen 2.5 g (70%). El producto se purifica en columna cromatográfica, empleando alúmina básica como relleno y éter como eluyente. Punto de ebullición  $52-53^\circ\text{C}/0.01\text{ mmHg}$ .



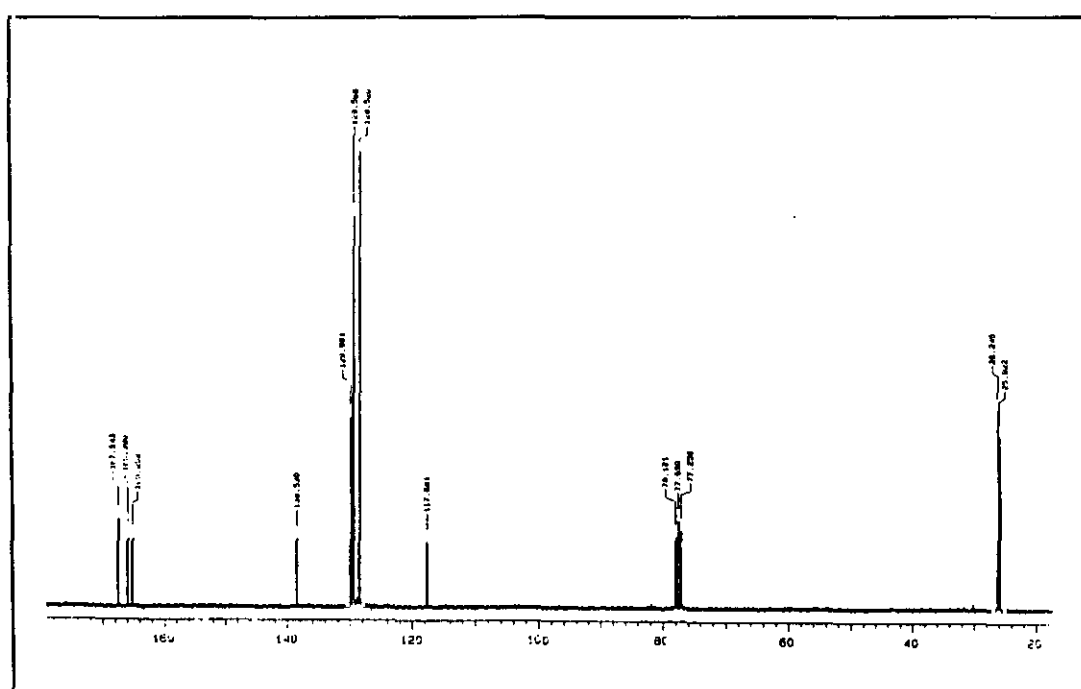
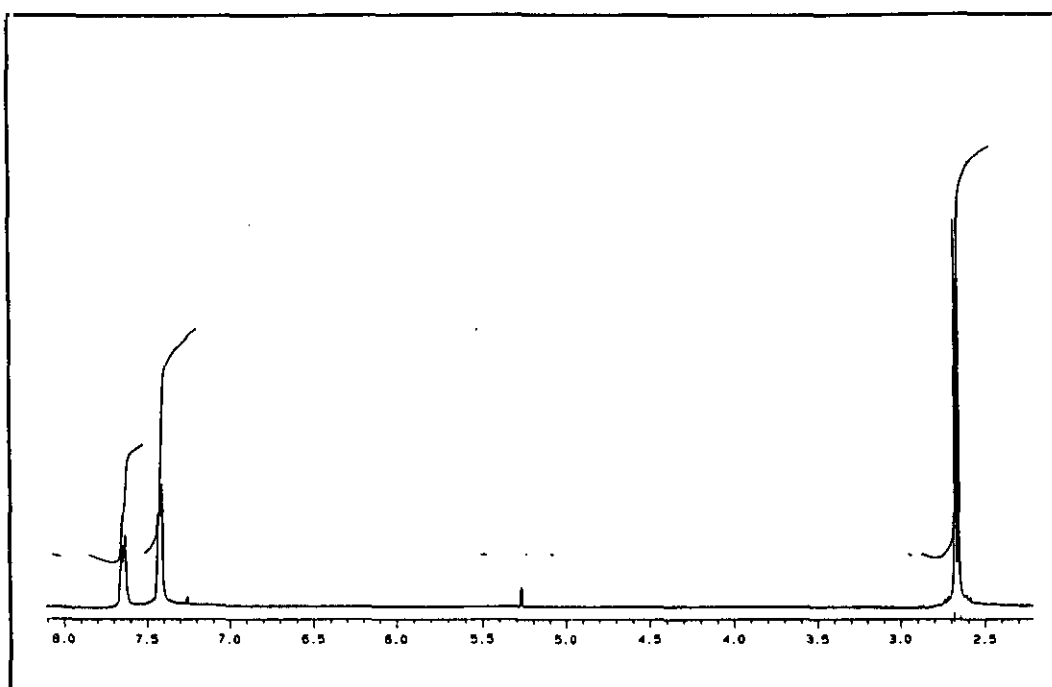
IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 1560 (mf); 1540 (mf); 1450 (f); 1150 (f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 7.62-7.41 (m, 5H); 2.68-2.65 (2s, 6H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 167.54, 165.99, 165.25, (C2, C4, C6); 138.53, 129.98, 129.56, 128.52, (C aromáticos); 117.68 (C5); 26.24, 25.92 ( $\text{CH}_3\text{-C2}$ ,  $\text{CH}_3\text{-C6}$ ).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 262 ( $\text{M}^+$ , 42); 264 ( $\text{M}^++2$ , 42); 221 ( $\text{M}^+-\text{MeCN}$ , 2); 183 ( $\text{M}^+-\text{Br}$ , 100), 142 (10).

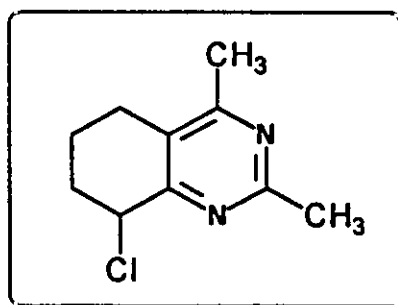




#### 4.2.4 SÍNTESIS DE 8-CLORO-2,4-DIMETIL-5,6,7,8-TETRAHIDRO-BENZOPIRIMIDINA.

De acuerdo al método general descrito en el apartado 4.2, se hacen reaccionar 2 g (0.0162 mol) de 2-clorociclohexanona con 1.46 g (0.0357 mol) de acetonitrilo en presencia de 5 g (0.0178 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . Tiempo de reacción 5 días.

Se obtienen 1.6 g (50%). Se purifica mediante una columna cromatográfica de gel de sílice y se eluye con éter etílico. Punto de ebullición 74-75/0.01 mmHg.

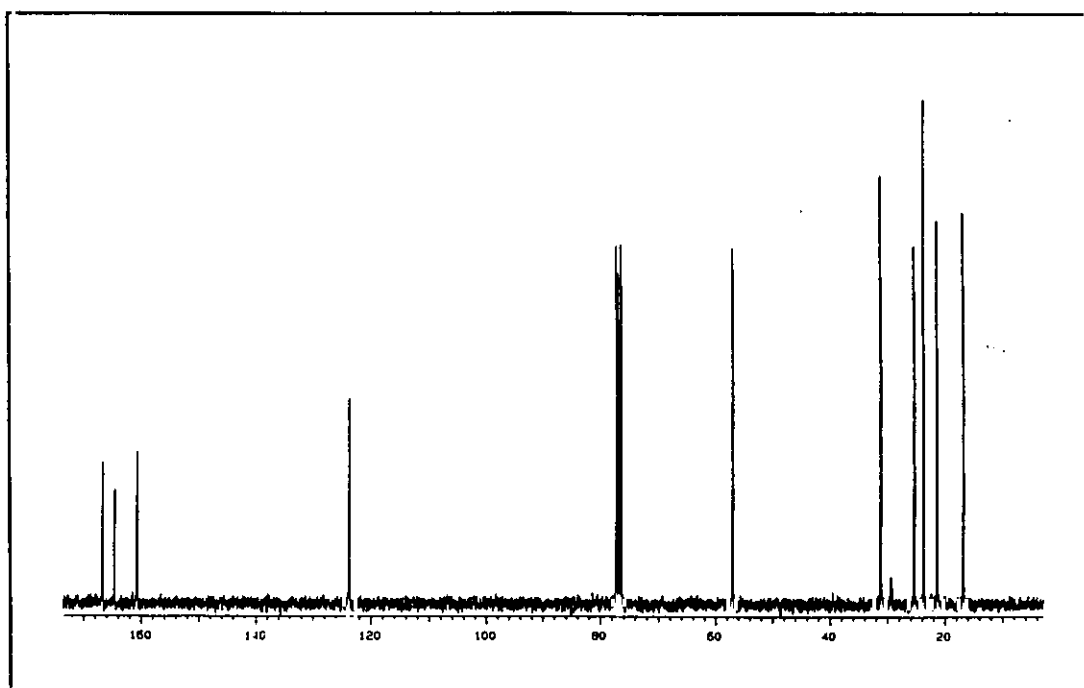
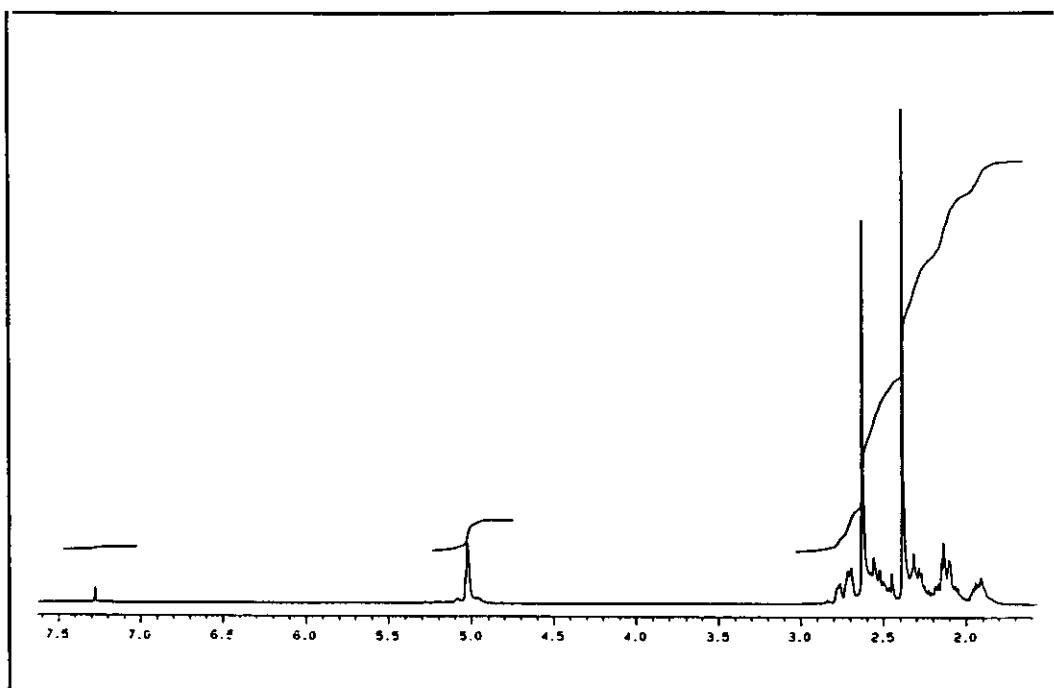


IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1575, 1560 (mf); 1440 (f); 1420 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 5.02 (t, 1H); 2.64 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 2.8-1.9 (m, 6).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 166.78 (C); 164.72 (C); 160.74 (C); 123.85 (C); 57.12 (C); 31.23 (C); 25.42 ( $\text{CH}_3$ -C); 23.85 ( $\text{CH}_3$ -C).

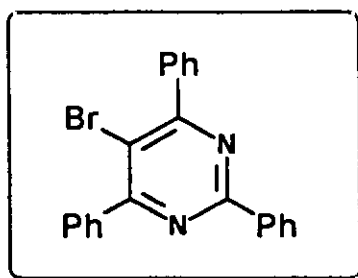
m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 196 ( $\text{M}^+$ , 100); 198 (35.5); 161 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ , 96.7); 160 ( $\text{M}^+ - \text{HCl}$ , 35.5); 155 ( $\text{M}^+ - \text{MeCN}$ , 6); 120 (55).



#### 4.2.5 SÍNTESIS DE 5-BROMO-2,4,6-TRIFENILPIRIMIDINA.

Siguiendo el método descrito en el apartado 4.2 se hacen reaccionar 2.0 g (0.01 mol) de bromoacetofenona con 2.07 g (0.02 mol) de benzonitrilo y 2.83 g (0.011 mol) de  $\text{Tf}_2\text{O}$  en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro. Tiempo de reacción 4 días.

Se obtienen 3.49 g (90%). El producto se purifica por cristalización ( $\text{Cl}_3\text{CH}$ ). Punto de fusión  $221 \pm 1^\circ\text{C}$ .



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1530, 1510, 1490 (f); 1355 (mf); 690 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 8.58-8.54 (m, 2H); 7.92-7.84 (m, 3H); 7.58-7.46 (m, 10H).

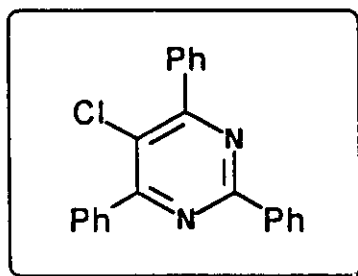
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 166.56 (C6, C4); 162.01 (C2); 138.6, 136.51, 130.79, 129.58, 129.43, 128.35, 128.32, 127.89 (C aromáticos); 115.5 (C5).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 386 ( $\text{M}^+$ , 100); 388 ( $\text{M}^++2$ , 100); 307 ( $\text{M}^+-\text{Br}$ , 91); 283 ( $\text{M}^+-\text{PhCN}$ , 60); 204 (47); 180 (17).

#### 4.2.6 SÍNTESIS DE 5-CLORO-2,4,6-TRIFENILPIRIMIDINA.

De acuerdo con el método general descrito en el apartado 4.2, se hacen reaccionar 2 g (0.0129 mol) de cloroacetofenona con 2.9 g de benzonitrilo y 3.6 g (0.0142 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro. Tiempo de reacción 2 días.

Se obtienen 3.96 g (90%). El producto de reacción se purifica por cristalización de una mezcla de  $\text{Cl}_4\text{C}/\text{EtOH}$ . Punto de fusión  $204 \pm 1$ .



IR (KBr,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 1540, 1510, 1490 (f); 1360 (mf); 750 (f); 690 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 8.55-8.6 (m, 2H); 7.98-7.94 (m, 3H); 7.58-7.49 (m, 10H).

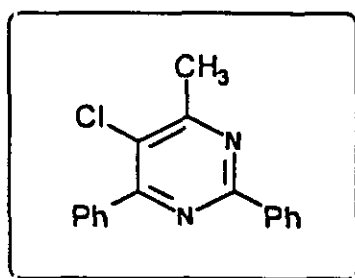
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 164.48 (C4, C6); 161.3 (C2); 137.08, 136.65, 130.74, 129.80, 129.58, 128.97, 128.88, 128.0 (C aromáticos); 125.8 (C5).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 342 ( $\text{M}^+$ , 100); 344 (39); 307 ( $\text{M}^+-\text{Cl}$ , 16); 239 ( $\text{M}^+-\text{PhCN}$ , 7); 204 (33); 136 (21).

#### 4.2.7 SÍNTESIS DE 5-CLORO-2,4-DIFENIL-6-METILPIRIMIDINA.

Siguiendo el método general (ver apartado 4.2), se hacen reaccionar 2 g (0.0217 mol) de cloroacetona, con 4.9 g (0.0477 mol) de benzonitrilo en presencia de 6.73 g (0.0238 mol) de  $\text{Tf}_2\text{O}$  en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro. Tiempo de reacción 4 días.

Se obtiene 3.6 g (60%). La purificación del producto se lleva a cabo con una columna cromatográfica de gel de sílice y como eluyente una mezcla de  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{Cl}_4\text{C}$  en proporción 1:2. Punto de fusión  $132 \pm 1^\circ\text{C}$ .

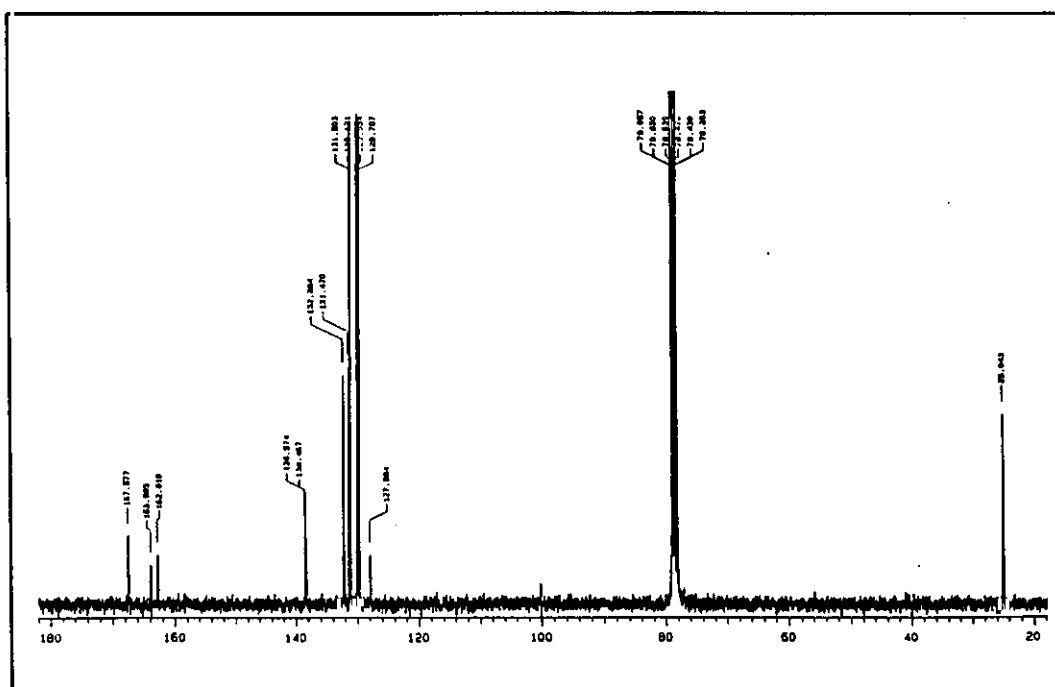
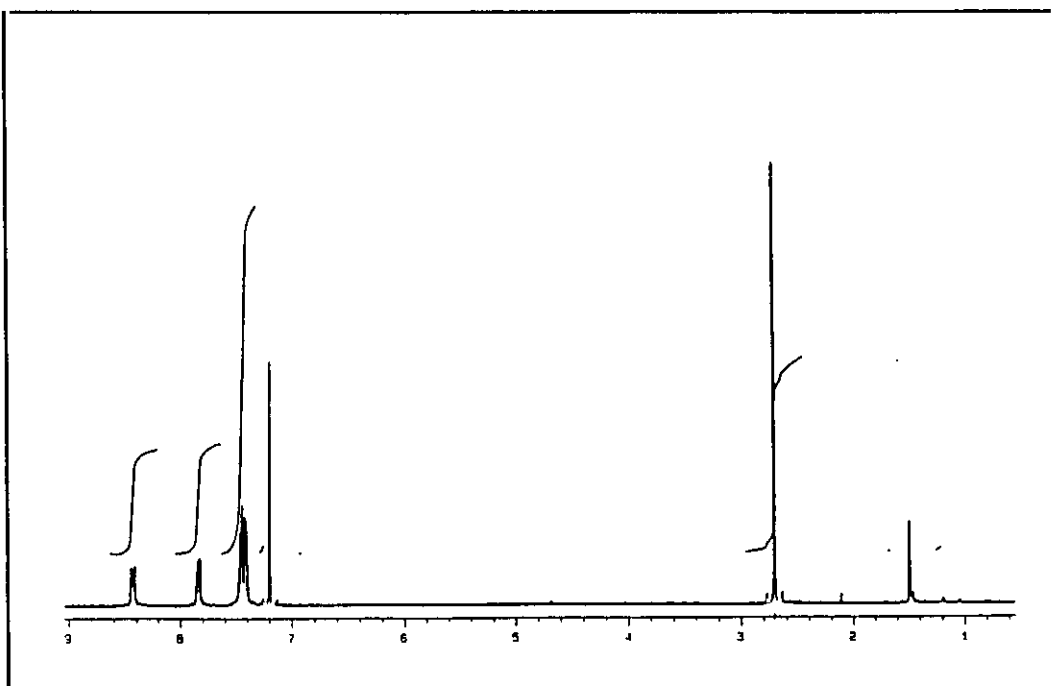


IR (KBr,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1550 (f); 1525 (f); 1440 (m); 1370 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 8.46-8.41 (m, 2H); 7.86-7.82 (m, 2H); 7.48-7.40 (m, 6H); 2.7 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 167.57 (C2); 163.98 (C4); 162.81 (C6); 138.57, 138.46, 132.28, 131.47, 131.20, 130.12, 129.93, 129.70 (C aromáticos); 127.98 (C5); 25.4 ( $\text{CH}_3$ -C6).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 280 ( $\text{M}^+$ , 10); 282 (13); 265 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 1); 245 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ , 22); 178 (6); 138 (12).



### 4.3 REACCIONES DE ACETILACETATO DE ETILO CON $Tf_2O$

#### 4.3.1 SÍNTESIS GENERAL DE 2,6-DIALQUIL-3-CARBETOXI- $\gamma$ -PIRONAS.

A una mezcla de 0.011 mol de  $Tf_2O$  y 0.022 mol de nitrilo en 25 ml de  $Cl_2CH_2$  anhidro, se adicionan lentamente y con agitación 0.01 mol del compuesto carbonílico disuelto en 10 ml de disolvente. La adición se lleva a cabo a  $0^\circ C$ ; una vez terminada, se deja la mezcla de reacción a temperatura ambiente y con agitación, durante 2-4 días.

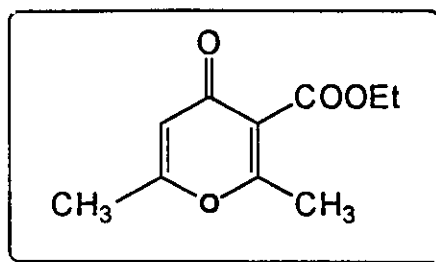
El exceso de nitrilo es eliminado por destilación a presión reducida, el residuo se disuelve en  $Cl_2CH_2$  y se hidroliza con solución saturada de  $NaHCO_3$  (3x25ml) hasta pH básico. La fase orgánica se lava con solución saturada de  $NaCl$  (3x25ml) hasta pH neutro y se deja secar sobre  $MgSO_4$  anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo de reacción es purificado mediante cromatografía de columna.



#### 4.3.1.1 SÍNTESIS DE 3-CARBETOXI-2,6-DIMETIL- $\gamma$ -PIRONA.

A una mezcla de 0.7 g (0.0167 mol) de acetonitrilo y 2.38 g (0.0084 mol) de  $\text{Tf}_2\text{O}$  en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro, se adiciona lentamente y con agitación 1 g (0.0077 mol) de acetilacetato de etilo en  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ , siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 4.3.1. Tiempo de reacción 2 días.

Se obtienen 0.456 g de dicho producto con un rendimiento del 60%. Se purifica a través de una columna cromatográfica de gel de sílice, eluyendo con una mezcla  $\text{Cl}_4\text{C}$ /éter etílico.

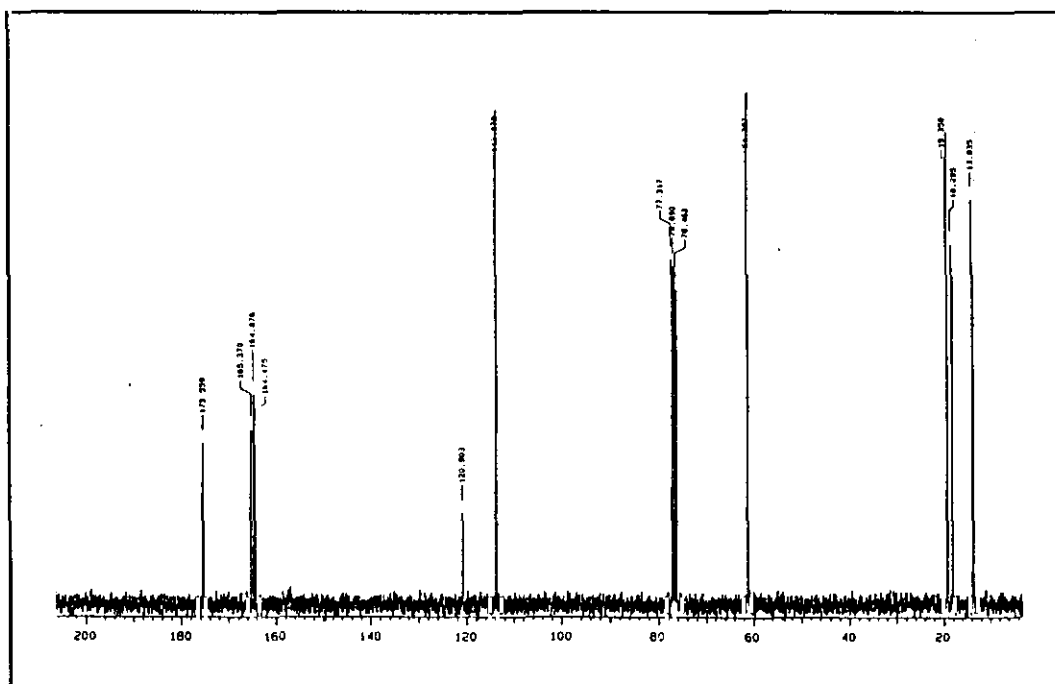
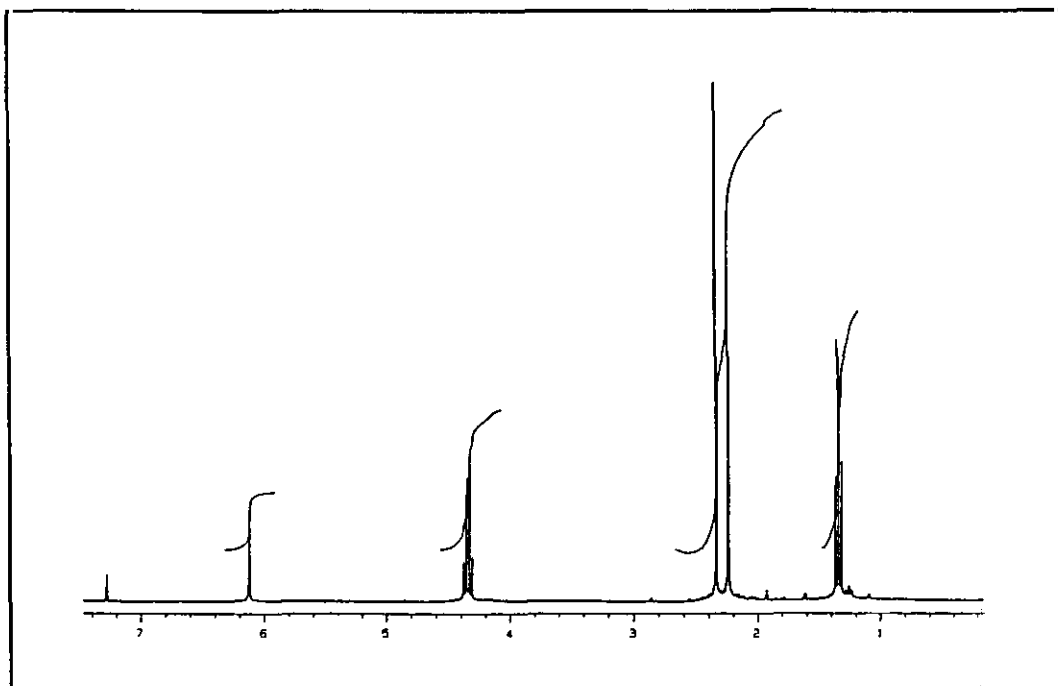


IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1750 (f); 1690 (mf); 1650 (f); 1430 (mf); 1280 (f).

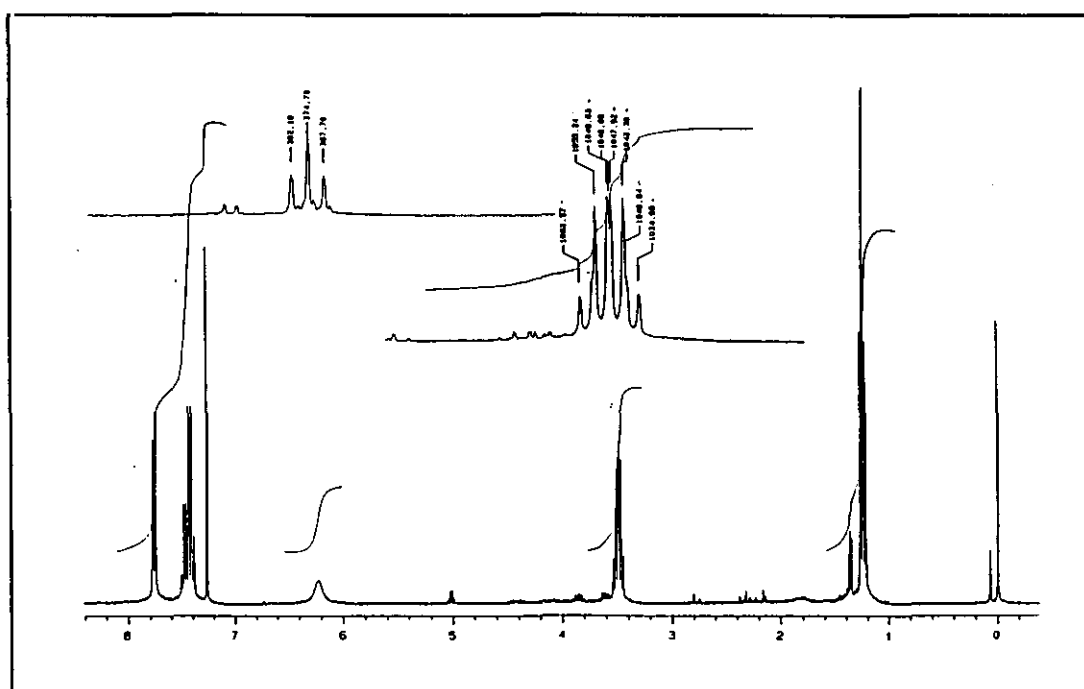
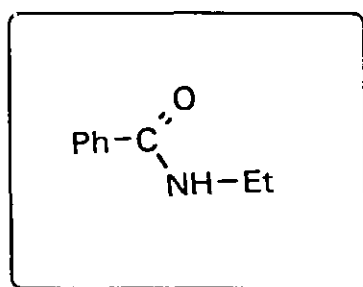
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 6.10 (s, 1H); 4.38-4.24 (c,  $J=6.4$  Hz, 2H); 2.36 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 1.39-1.29 (t,  $J=6.4$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 175.30 (C4); 165.20 (-COO-); 164.80, 164.20 (C2, C6); 120.70 (C3); 113.60 (C5); 61.10 (-CH<sub>2</sub>-); 19.1 18.1 (CH<sub>3</sub>-C2, CH<sub>3</sub>-C6); 13.6 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 196 (M, 43); 151 (M- $\text{OC}_2\text{H}_5$ , 100); 109 (50).



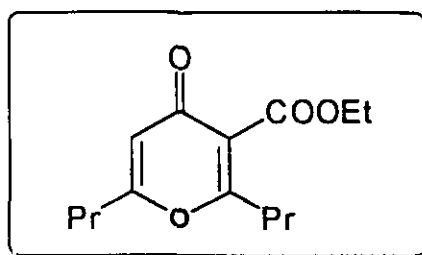
Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de benzonitrilo se pudo aislar la N-etil-benzamida:



#### 4.3.1.2 SÍNTESIS DE 3-CARBETOXI-2,6-DIPROPIL- $\gamma$ -PIRONA.

Según el método descrito en el apartado 4.3.1, a una mezcla de 1.14 g (0.0278 mol) de acetonitrilo y 3.9 g (0.0139 mol) de  $\text{Ti}_2\text{O}$  en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ , se adicionan lentamente y a  $0^\circ\text{C}$ , 2 g (0.0126 mol) de 3-oxo-hexanoato de etilo en 10 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . Tiempo de reacción 4 días.

Se obtienen 0.71 g de producto con un rendimiento del 40%. El producto se purifica mediante una columna cromatográfica de gel de sílice y una mezcla  $\text{Cl}_4\text{C}$ /éter etílico en proporción 1:1 como eluyente.



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 2990 (f); 2950 (f); 2890 (f); 1745 (mf); 1675 (mf); 1640 (mf); 1415 (mf); 1275 (f).

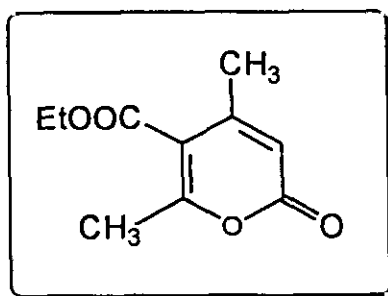
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 6.15 (s, 1H); 4.35 (c,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H); 2.59 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 2H); 2.48 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 2H); 1.69 (m, 4H); 1.35 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H); 0.98 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 6H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 175.86 (C4); 168.36, 167.90 (C2, C6); 164.33 (-COO-); 120.91 (C3); 112.96 (C5); 61.21 (O- $\text{CH}_2$ -); 34.83, 33.67 ( $\text{CH}_2$ -C2,  $\text{CH}_2$ -C6); 20.28, 19.58 (2  $-\text{CH}_2$ -); 13.69 ( $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ -O); 13.10, 12.88 (2  $\text{CH}_3$ -).

#### 4.3.2 REACCIÓN DE ACETILACETATO DE ETILO CON TfOH.

A una mezcla de 1 g (0.0077 mol) de acetilacetato de etilo en 15 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro, se adicionan lentamente 1.155 g (0.0077 mol) de ácido trifluormetanosulfónico, disuelto en 10 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . Tiempo de reacción 2 días.

Se obtienen 0.257 g de 5-carboxi-4,6-dimetil- $\alpha$ -pirona con un rendimiento del 80%, como cabía esperar según los datos de la bibliografía. El producto se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de pentano/éter etílico en proporción 7:3.

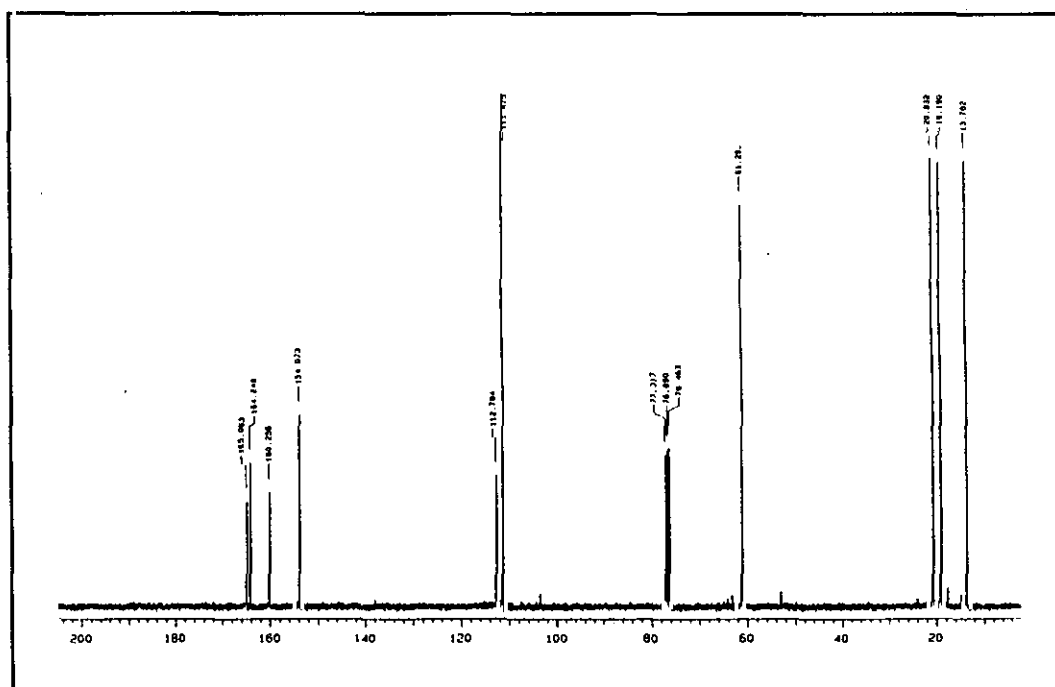
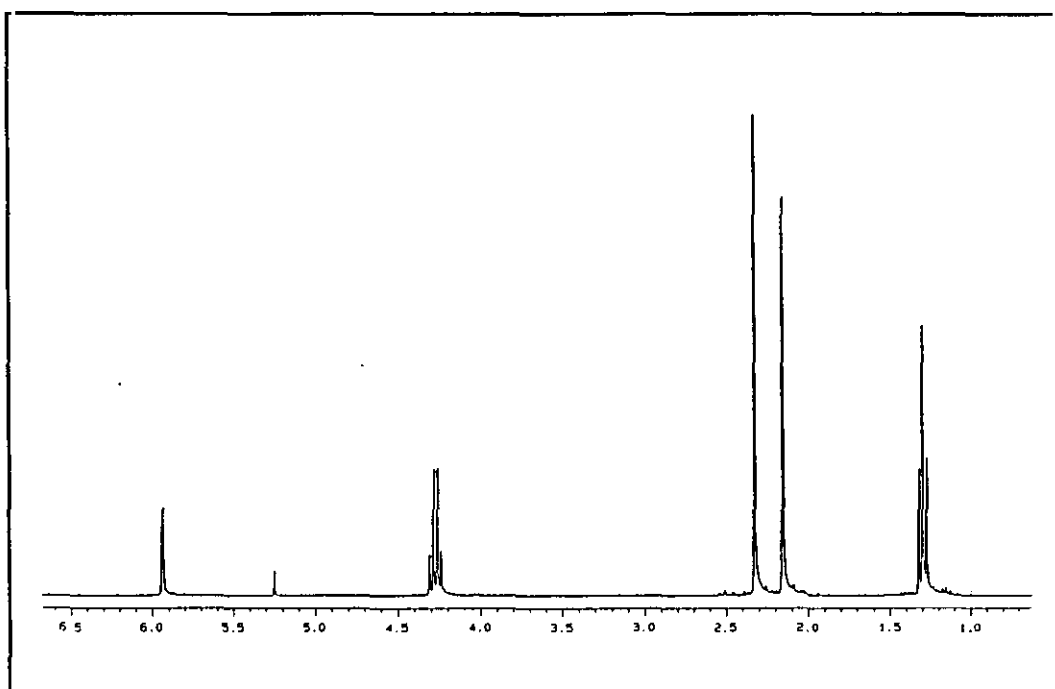


IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1760, 1730 (mf); 1650 (f); 1560 (f); 1100 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 5.90 (s, 1H); 4.25 (c,  $J=7$  Hz, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 1.30 (t,  $J=7$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 165.06 ( $-\text{COO}-$ ); 164.24 (C6); 160.25 (C1); 154.07 (C4); 112.78 (C5); 111.47 (C3); 61.29 ( $-\text{CH}_2-$ ); 20.83 ( $\text{CH}_3$ -C4); 19.19 ( $\text{CH}_3$ -C6); 13.78 ( $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ).

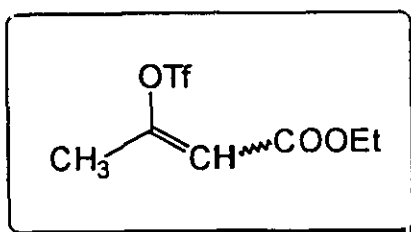
m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 196 (M, 100); 168 (M-28, 43); 151 (M- $\text{OC}_2\text{H}_5$ , 64.8).



### 4.3.3 REACCIÓN DE ACETILACETATO DE ETILO CON $\text{Ti}_2\text{O}$ /BASE.

En un matraz de reacción se ponen 1 g (0.0077 mol) de acetilacetato de etilo y 2.09 g (0.0092 mol) de 2,4,6-tritercbutil pirimidina en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  y se adicionan lentamente 2.6 g (0.0092 mol) de  $\text{Ti}_2\text{O}$  en 10 ml de disolvente. Finalizada la reacción se deja a temperatura ambiente durante 24 h.

Se obtienen 1.21 g de mezcla de Z/E-3-trifiloxi-2-butenato de etilo y 3-trifiloxi-3-butenato de etilo en proporción 6:1 ( $^1\text{H}$ -RMN) con un rendimiento del 60%. La mezcla se purifica a través de una columna cromatográfica de gel de sílice y como eluyente se emplea pentano en primer lugar hasta que deja de salir la base y a continuación se emplea  $\text{Cl}_3\text{CH}$  para eluir el producto. Los datos espectroscópicos indicados se refieren a la mezcla Z/E.



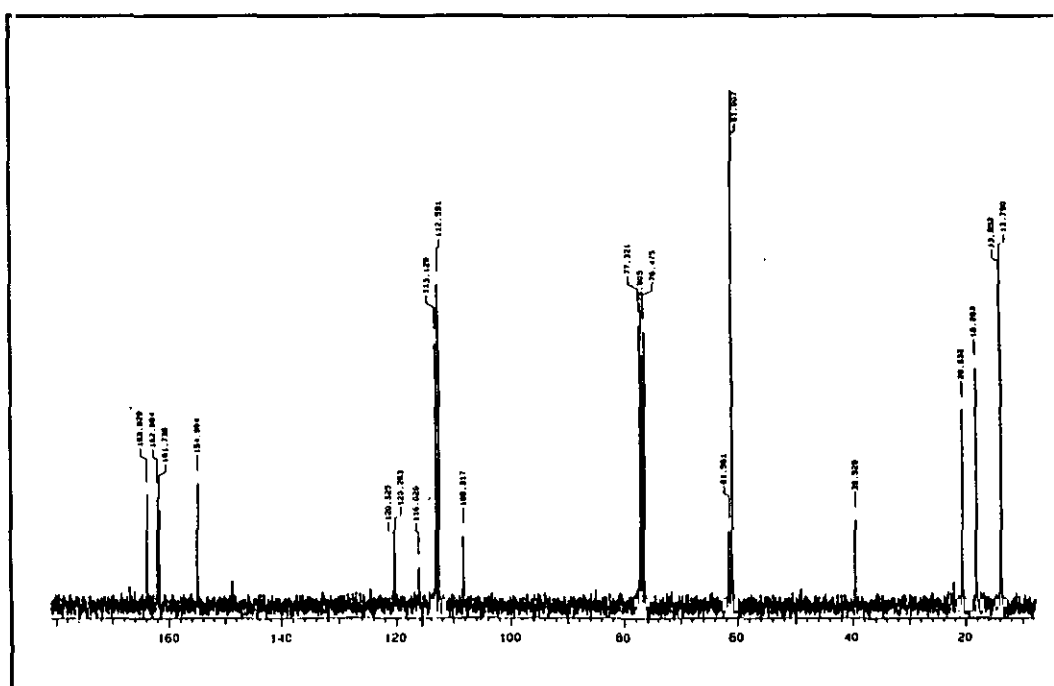
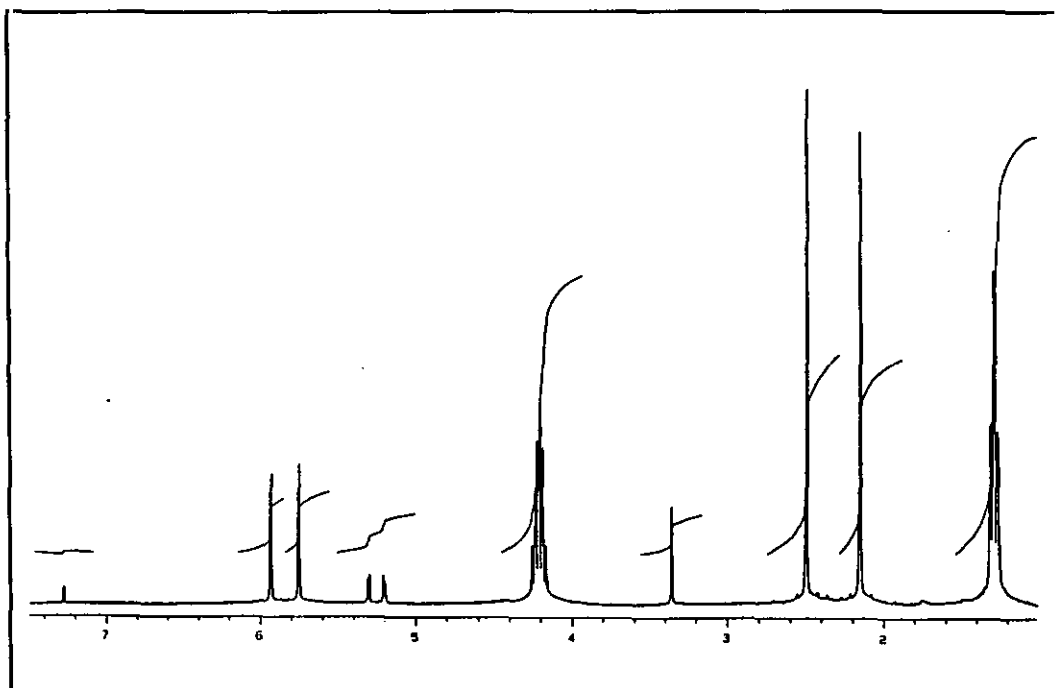
IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1730 (mf); 1680 (f); 1430 (mf); 1210 (mf); 1150 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 5.87 (s, 1H); 5.67 (s, 1H); 4.30 (2c solapados,  $J=7$  Hz, 4H); 2.45 (s, 3H); 2.19 (s, 3H); 1.30 (2t solapados,  $J=7$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 163.92, 162.08 ( $-\text{COO}-$ ); 161.70, 154.9 ( $-\text{C}(\text{OTf})=$ ); 113.10, 112.50 ( $-\text{CH}=\text{}$ ); 61.50, 61.00 (2  $\text{O}-\text{CH}_2-$ ); 20.06, 18.20 (2  $\text{CH}_3-\text{C}=\text{}$ ); 13.80, 13.70 ( $\text{CH}_3-\text{CH}_2$ ).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %) 262 (M-46); 234 (M-28, 36.5); 217 (M- $\text{OC}_2\text{H}_5$ , 100); 129 (8).



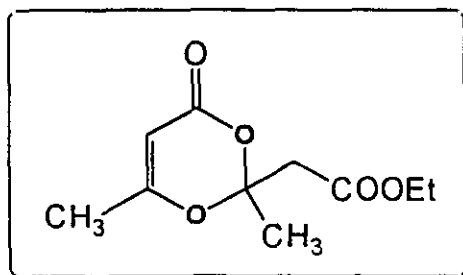


#### 4.3.4 REACCION DE ACETILACETATO DE ETILO CON $Tf_2O$ A BAJA TEMPERATURA.

##### 4.3.4.1 SÍNTESIS DE 2,6-DIMETIL-2-METILCARBETOXI-1,3-DIOXIN-4-ONA.

A una mezcla de 3 g de acetilacetato de etilo (0.023 mol) y 2.08 g de acetonitrilo (0.0507 mol), previamente termostatzada a  $-78^{\circ}C$ , se adicionan lentamente 7.8 g (0.0277 mol) de anhídrido triflico. Se mantiene la mezcla de reacción a dicha temperatura durante una hora. Seguidamente se deja subir la temperatura lentamente hasta alcanzar  $-15^{\circ}C$ ; la reacción se mantiene a dicha temperatura durante cuatro dias.

Se obtienen 0.5 g (20.8 %). El producto se purifica a través de columna cromatográfica de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de pentano/éter etílico en proporción 2:3.

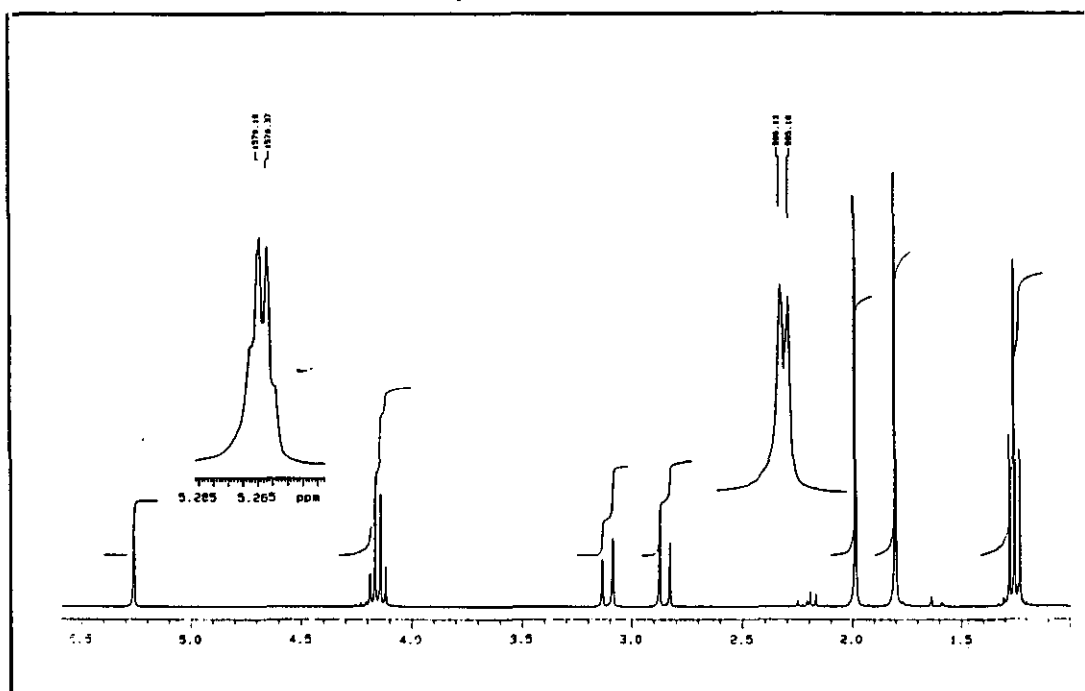


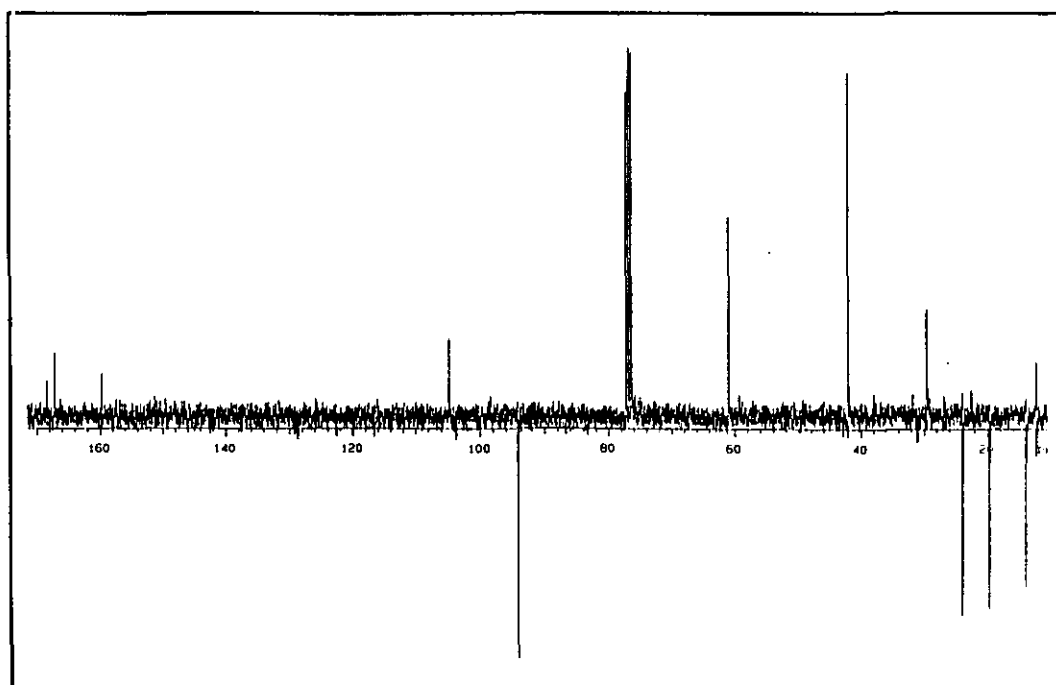
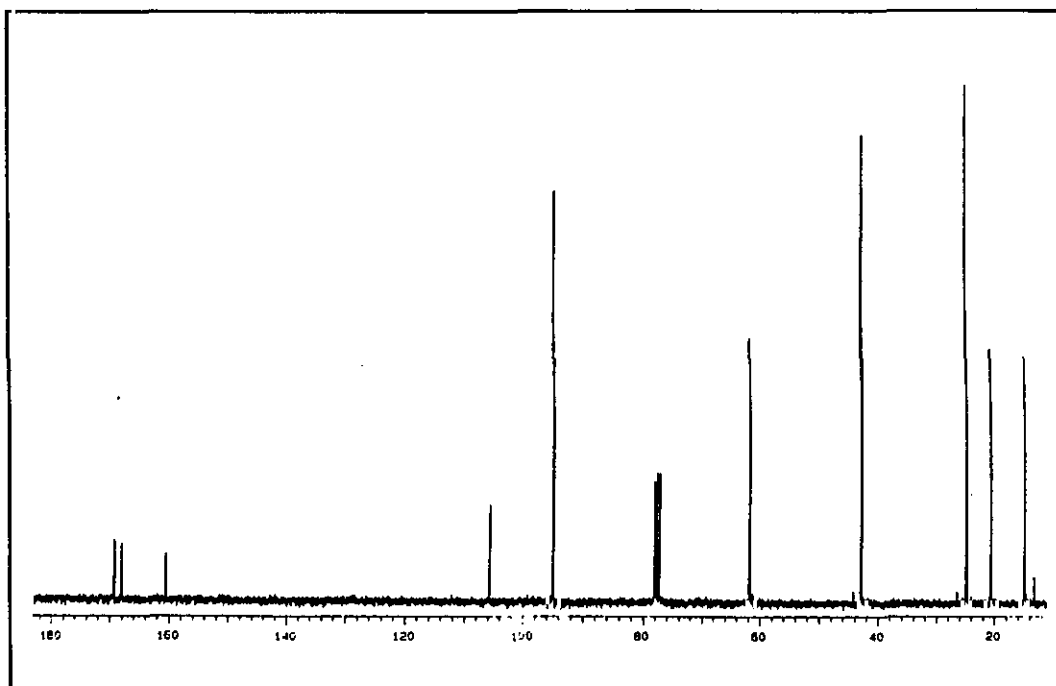
IR ( $CCl_4$ ,  $\nu:cm^{-1}$ ): 2980 (d); 1740 (mf); 1640 (mf); 1385 (mf); 1350 (mf); 1250 (m).

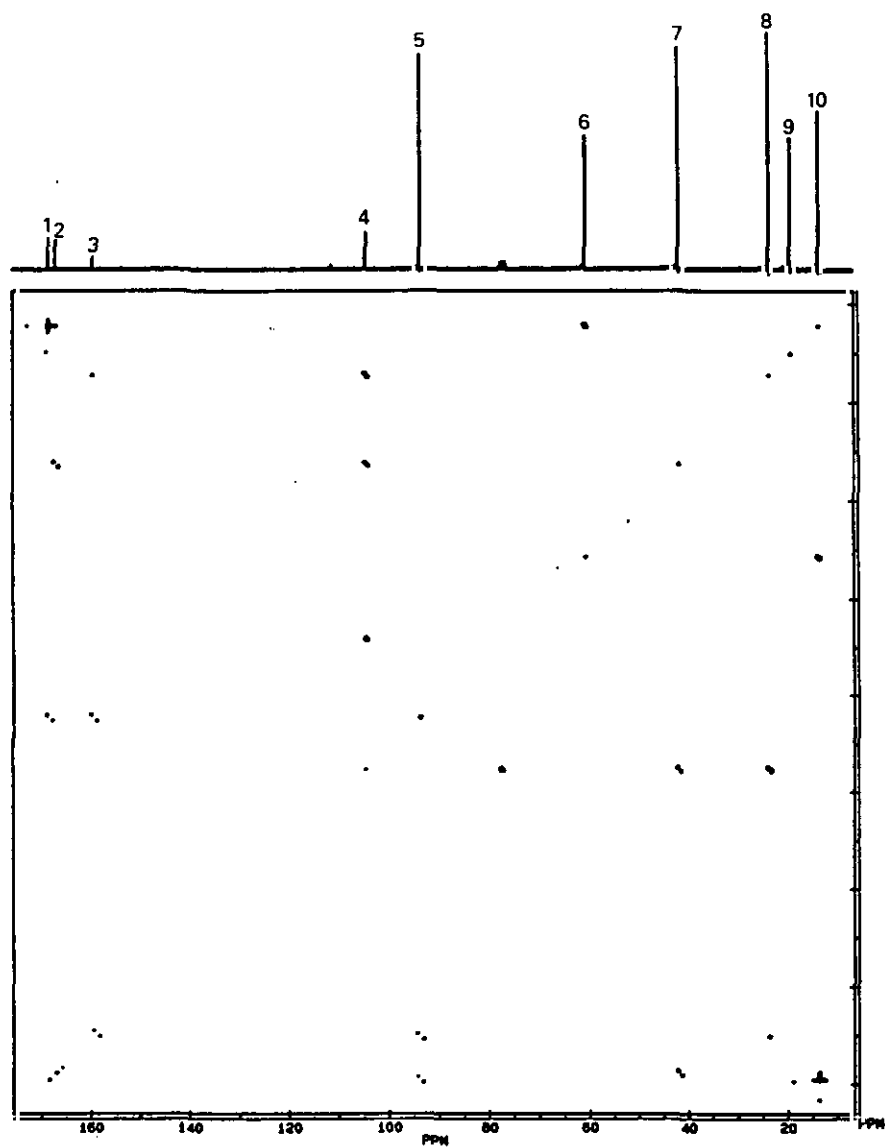
$^1H$ -RMN ( $DCCl_3$ ,  $\delta:ppm$ ): 5.26 (c,  $J=1Hz$ , 1H); 4.15 (c, 2H); 3.10 (d,  $J=15Hz$ , 1H); 2.85 (d,  $J=15Hz$ , 1H); 2.00 (d,  $J=1Hz$ , 3H); 1.80 (s, 3H); 1.35 (t, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 168.44, 167.16, 159.67, ( $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_6$ ,  $-\text{COO}-$ );  
104.72 ( $\text{C}_2$ ); 94.00 ( $\text{C}_5$ ); 60.88 ( $-\text{CH}_2\text{-O}$ );  
42.02 ( $-\text{CH}_2\text{-C}_2$ ); 23.80, 19.56, 13.84  
( $\text{CH}_3\text{-C}_6$ ,  $\text{CH}_3\text{-C}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %) . 214 (M, 12.5); 169 (M-45, 12.5); 131 (75); 85 (100).



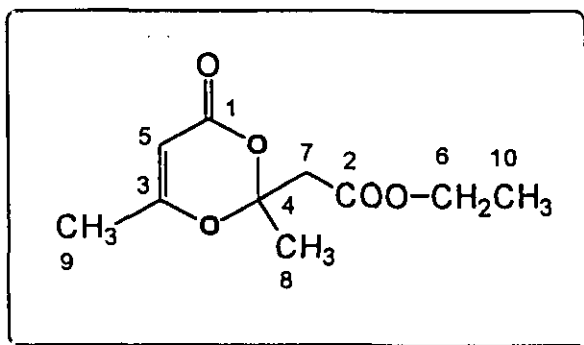




C1-C5-C3-(C9)

C2-C7-C4-C8

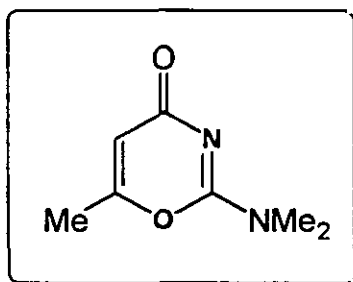
C6-C10



#### 4.3.4.2 REACCIÓN DE 2,6-DIMETIL-2-METILCARBETOXI-1,3-DIOXIN-4-ONA CON DIMETILCIANAMIDA.

Se mezclan 0.15 g (0.7 mmol) de 2,6-dimetil-2-metilcarbetoxi-1,3-dioxin-4-ona con 0.06 g (0.85 mmol) de dimetilcianamida y la mezcla de reacción se somete a reflujo de xileno durante 5 h.

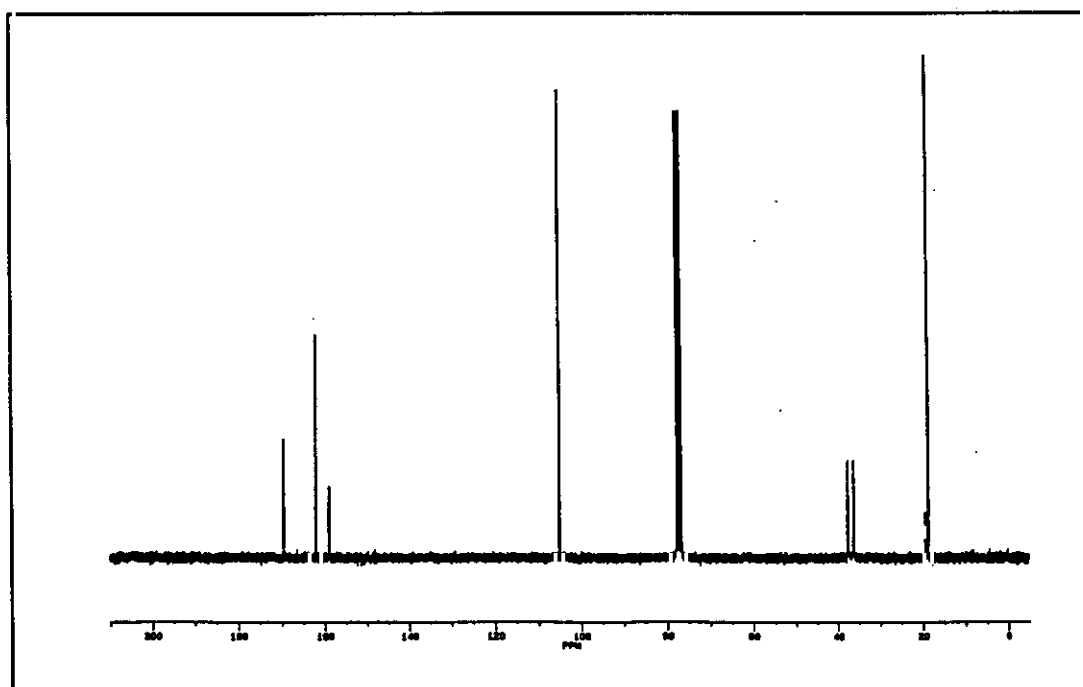
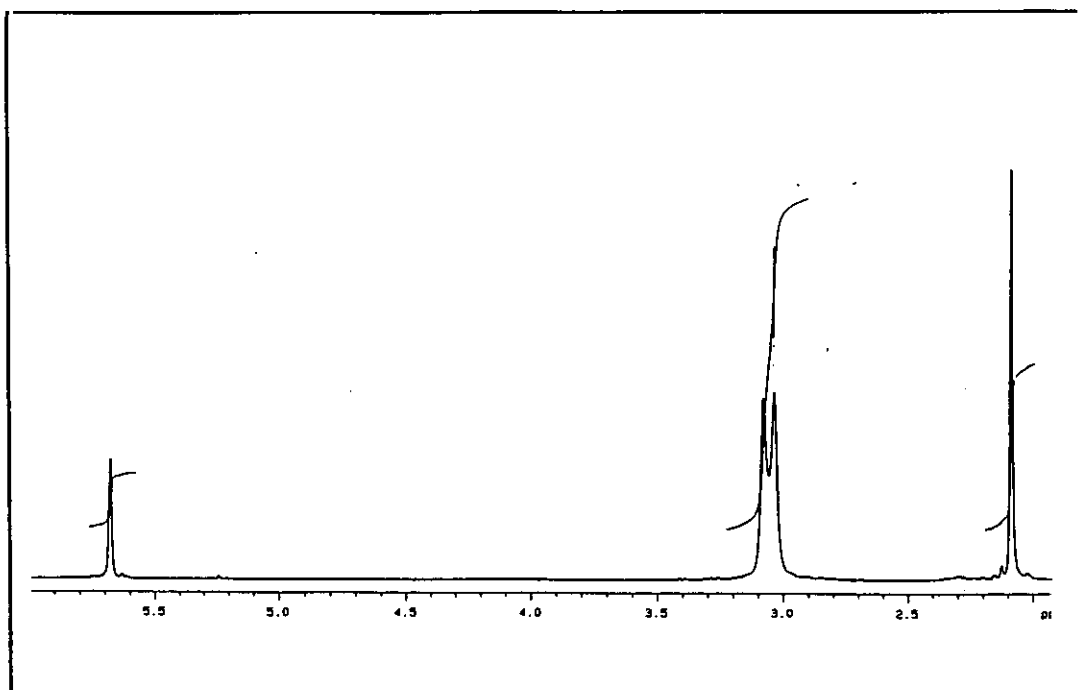
El exceso de dimetilcianamida y de xileno se eliminan a vacío se obtiene. La conversión es del 100% ( $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN).



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 3990 (m); 1680, 1580 (mf); 1370 (f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 5.67 (s, 1H); 3.07 (s, 3H); 3.03 (s, 3H); 2.08 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 169.14, 161.60, 158.50 (C2, C4, C6); 104.30 (C5); 37.22, 35.83 (2  $\text{CH}_3$ -N); 18.30 ( $\text{CH}_3$ -C6).



#### **4.4 SÍNTESIS GENERAL DE ARILCETONAS.**

A una mezcla de 0.018 mol de anhídrido trifluormetanosulfónico y 0.030 mol de sustrato aromático se adicionan lentamente y con agitación 0.015 mol del ester aromático. Terminada la adición se calienta la mezcla a reflujo durante 7-72 horas.

La mezcla de reacción se disuelve en éter y se hidroliza con NaOH 2N, (2x20 ml), hasta pH básico. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl (2x20 ml) hasta pH neutro y se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el bruto de reacción se purifica por cristalización o mediante columna cromatográfica.

##### **4.4.1 SÍNTESIS DE BENZOFENONA.**

Siguiendo el método general descrito en el apartado 4.4 se hacen reaccionar 5 g (0.037 mol) de benzoato de metilo con 9.88 ml (0.11 mol) de benceno y 9.20 ml (0.055 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico. Se calienta en un baño termostatzado a 80 °C. Tiempo de reacción 50 horas.

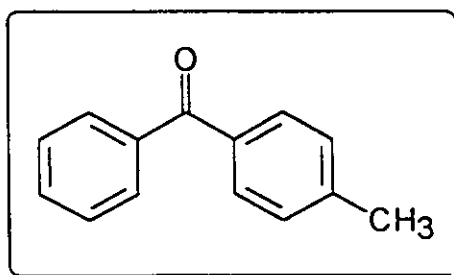
Se obtuvieron 4.0 g (60%). El producto se caracterizó por cromatografía de gases comparando el tiempo de retención con el de una muestra real.



#### 4.4.2 SÍNTESIS DE 4-METILBENZOFENONA.

Siguiendo el método general descrito en el apartado 4.4 se hacen reaccionar 2.00 g (0.015 mol) de benzoato de metilo con 2.93 g (0.018 mol) de  $\text{TiF}_4$  y 2.70 g (0.030 mol) de tolueno. La mezcla se calienta en un baño termostatzado a 120 °C. Tiempo de reacción 12 h.

Se obtienen 2.07 g (75%). El producto se purifica con una columna cromatográfica de gel de sílice y se eluye con una mezcla de n-pentano/éter en proporción 25:2.



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1670 (mf); 1620 (mf); 1590 (f); 1290 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 7.76 (d,  $J=8$  Hz, 2H); 7.69 (d,  $J=8$  Hz, 2H); 7.56 (t,  $J=7$  Hz, 2H); 7.42 (t,  $J=8$  Hz, 1H); 7.22 (d,  $J=8$  Hz, 2H); 2.39 (s, 3H).

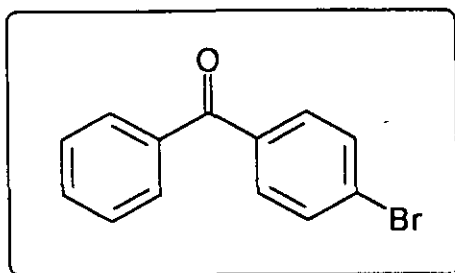
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 195.50 (-CO-); 142.67 (C4); 137.42 (C1'); 134.36 (C1); 131.66 (C4'); 129.76 (C3, C5); 129.38 (C3', C5'); 128.49 (C2, C6); 127.72 (C2', C6'); 21.50 ( $\text{CH}_3$ -C4).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 196 (M, 55); 119 (M-Ph, 100); 105 (24); 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7^+$ , 27).

#### 4.4.3 SÍNTESIS DE 4-BROMOBENZOFENONA.

Siguiendo el método general (apartado 4.4) se hacen reaccionar 2 g (0.015 mol) de benzoato de metilo con 4.02 g (0.030 mol) de bromobenceno y 2.9 ml (0.018 mol) de  $\text{TiF}_2\text{O}$  y se calienta a  $150^\circ\text{C}$ . Tiempo de reacción 36 horas.

Se obtienen 3.12 g (80%). Se purifica por cristalización de EtOH. Punto de fusión  $82-83^\circ\text{C}$ .

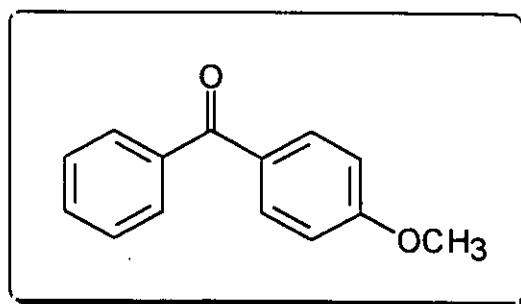


IR ( $\text{CCl}_4$ , $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ):	1670 (mf); 1595 (mf); 1490 (m); 1290 (mf).
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ , $\delta$ :ppm):	7.79 (d, $J=7.2$ Hz, 2H); 7.71-7.59 (m, 5H); 7.51 (t, $J=7.8$ Hz, 2H).
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ , $\delta$ :ppm):	195.57 (-CO-); 137.17 ( $\text{C1}'$ ); 136.31 ( $\text{C1}$ ); 132.63 ( $\text{C4}'$ ); 131.59 ( $\text{C3}$ , $\text{C5}$ ); 131.52 ( $\text{C2}$ , $\text{C6}$ ); 129.89 ( $\text{C2}'$ , $\text{C6}'$ ); 128.38 ( $\text{C3}'$ , $\text{C5}'$ ); 127.48 ( $\text{C4}$ ).
m/e: ( $\text{M}^+$ , %)	260 (M, 62.5); 262 ( $\text{M}+2$ , 62.5); 183 (M-Ph, 62.5); 105 (100).

#### 4.4.4 SÍNTESIS DE 4-METOXIBENZOFENONA.

Una mezcla de 1 g (0.007 mol) de benzoato de metilo y 1.4 ml (0.008 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico se deja en agitación durante tres horas a temperatura ambiente. A continuación se añaden lentamente 1.51 g (0.014 moles) de anisol y se calienta a 120°C durante siete horas.

Se obtienen 0.74 g (50%). Se purifica a través de columna cromatográfica de gel de sílice, eluyendo con un mezcla de pentano/éter etílico (25:1).

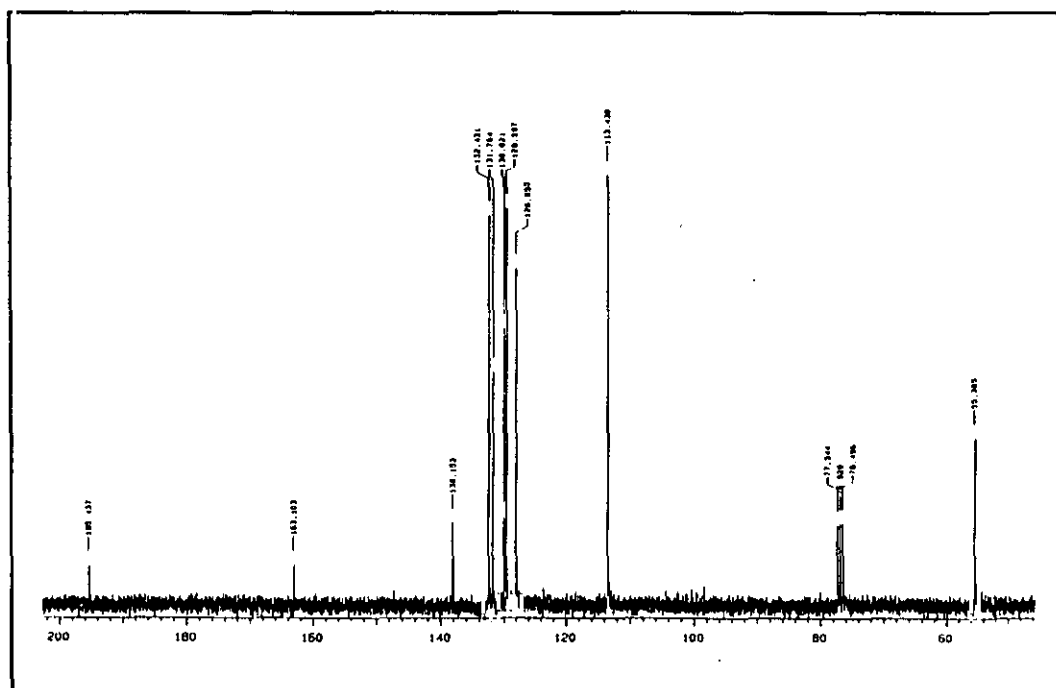
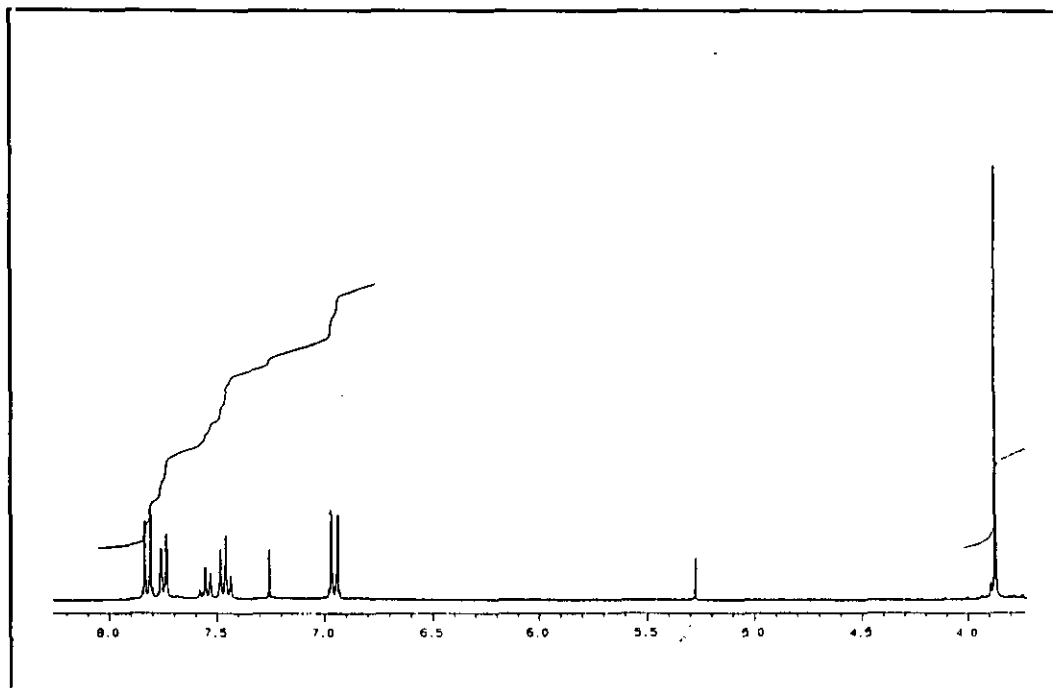


IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1665 (mf); 1610 (mf); 1520 (f); 1295 (mf); 1270 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 7.82 (d,  $J=8.6$ , 2H); 7.74 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H); 7.56 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H); 7.46 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H); 6.96 (d, 8.6 Hz, 2H); 3.88 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 195.44 (-CO-); 163.10 (C4); 138.15 (C1'); 132.43 (C4'); 131.43 (C1); 130.02 (C2, C6); 129.59 (C2', C6'); 128.05 (C3', C5'); 113.43 (C3, C5); 55.36 (-OCH<sub>3</sub>).

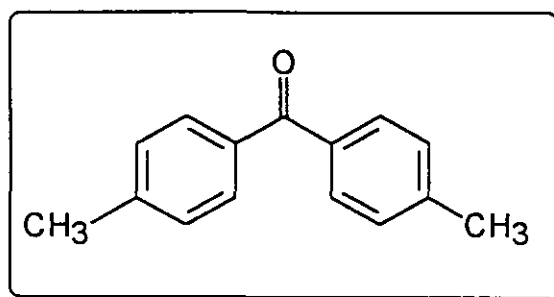
m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 212 (M, 43); 181 (M-OCH<sub>3</sub>, 2); 135 (M-Ph, 100); 107 (9); 105 (8); 77 (21).



#### 4.4.5 SÍNTESIS DE 4,4'-DIMETILBENZOFENONA.

De acuerdo con lo descrito en el método general, a una mezcla de 1.5 ml (0.011 mol) de tolueno y 1.4 ml (0.008 mol) de  $\text{Tf}_2\text{O}$  se adicionan lentamente y con agitación 1 g (0.007 mol) de 4-metilbenzoato de metilo. La mezcla se calienta a  $120^\circ\text{C}$  durante 24 horas.

Se obtienen 1.03 g (70%) de 4,4'-dimetilbenzofenona. El producto se purifica a través de columna cromatográfica de gel de sílice eluyendo con pentano/éter etílico (100:4). Punto de fusión  $76-77^\circ\text{C}$ .



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1675 (mf); 1630 (mf); 1340 (f); 1300 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 7.70 (d,  $J=9.6$  Hz, 4H); 7.30 (d,  $J=9.6$  Hz, 4H); 2.45 (s, 6H).

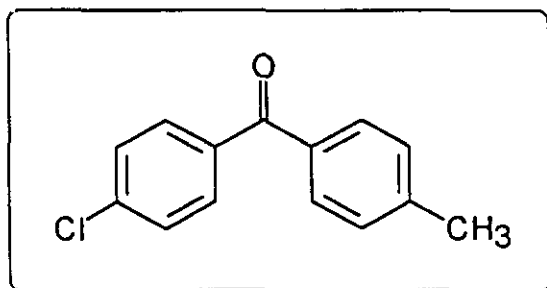
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 193.06 (-CO-); 142.72 (C4, C4'); 135.01 (C1, C1'); 129.98 (C3, C5, C3', C5'); 128.70 (C2, C6, C2', C6'); 21.43 ( $\text{CH}_3$ -).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 210 (M, 36); 195 (M-15, 18); 119 (M-91, 100); 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7^+$ , 27).

#### 4.4.6 SÍNTESIS DE 4-CLORO-4'-METIL-BENZOFENONA.

A una mezcla de 2.4 g (0.026 mol) de tolueno y 2.6 ml (0.016 mol) de  $\text{TiF}_2\text{O}$  se adicionan lentamente y con agitación 2 g (0.013 mol) de 4-clorobenzoato de metilo. La mezcla se calienta a  $120^\circ\text{C}$  durante 48 horas.

Se obtienen 2.97 g (79%) de producto. Se purifica por cristalización en  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ . Punto de fusión  $129\text{-}130^\circ\text{C}$ .



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 1670 (mf); 1620 (f); 1610 (m); 1280 (f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 7.75 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H); 7.7 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H); 7.45 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H); 7.3 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H); 2.48 (s, 3H).

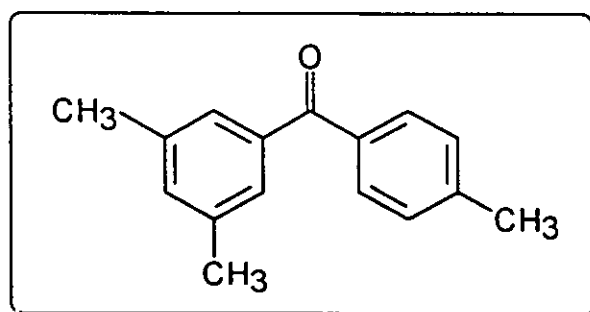
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 195.20 (-CO-); 143.50 ( $\text{C4}'$ ); 136.18 ( $\text{C4}$ ); 134.49 ( $\text{C1}$ ); 130.14 ( $\text{C3}$ ,  $\text{C5}$ ); 129.06 ( $\text{C3}'$ ,  $\text{C5}'$ ); 128.52 ( $\text{C2}$ ,  $\text{C6}$ ); 128.49 ( $\text{C2}'$ ,  $\text{C6}'$ ); 21.65 ( $\text{CH}_3$ ).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %) 230 (M, 53); 195 (M-Cl, 32); 139 (M-91, 32); 119 (100); 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7^+$ , 32).

#### 4.4.7 SÍNTESIS DE 3,5,4'-TRIMETILBENZOFENONA.

De acuerdo con el método general de síntesis de aril cetonas (apartado 4.4), se hicieron reaccionar 1.56 g (0.0095 mol) de 3,5-dimetilbenzoato de metilo con 1.4 ml (0.008 mol) de  $\text{TiF}_2\text{O}$ , en presencia de 3.22 g (0.0114 mol) de tolueno. La mezcla de reacción se calienta mediante un baño termostatzado a  $110^\circ\text{C}$ . Tiempo de reacción 4 días.

Se obtienen 1.7 g (76% de rendimiento). El producto se purifica mediante una columna cromatográfica de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de hexano/éter etílico en proporción 25:3.



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 2920 (m); 1655 (mf); 1605 (mf); 1310 (mf); 1230 (f).

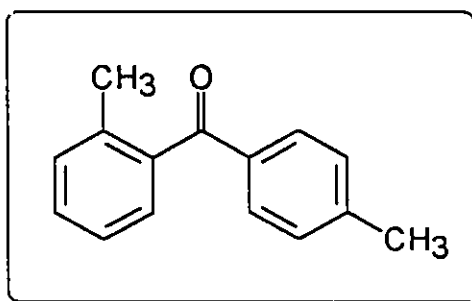
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 7.80-7.20 (m, 7H); 2.43 (s, 3H); 2.36 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 196.80 (-CO-); 142.96 ( $\text{C4}'$ ); 138.07 ( $\text{C1}$ ); 137.79 ( $\text{C3}$ ,  $\text{C5}$ ); 135.20 ( $\text{C1}'$ ); 133.74 ( $\text{C4}$ ); 130.22 ( $\text{C2}'$ ,  $\text{C6}'$ ); 128.86 ( $\text{C3}'$ ,  $\text{C5}'$ ); 127.63 ( $\text{C2}$ ,  $\text{C6}$ ); 21.57 ( $\text{CH}_3$ - $\text{C4}'$ ); 21.17 ( $\text{CH}_3$ - $\text{C3}$ ,  $\text{CH}_3$ - $\text{C5}$ ).

#### 4.4.8 SÍNTESIS DE 2,4'-DIMETILBENZOFENONA.

Siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis de benzofenonas (apartado 4.4), se llevó a cabo la reacción de 1.54 g (0.0102 mol) de 2-metilbenzoato de metilo con 3.47 g (0.0123 mol) de  $\text{TiF}_4$  y 5 ml de tolueno. La mezcla de reacción se mantuvo en un baño a  $100^\circ\text{C}$  durante seis días.

Se obtienen 1.6 g de producto (78% de rendimiento). El producto fue purificado a través de una columna cromatográfica de gel de sílice empleando una mezcla de pentano /éter etílico (25:3) como eluyente.

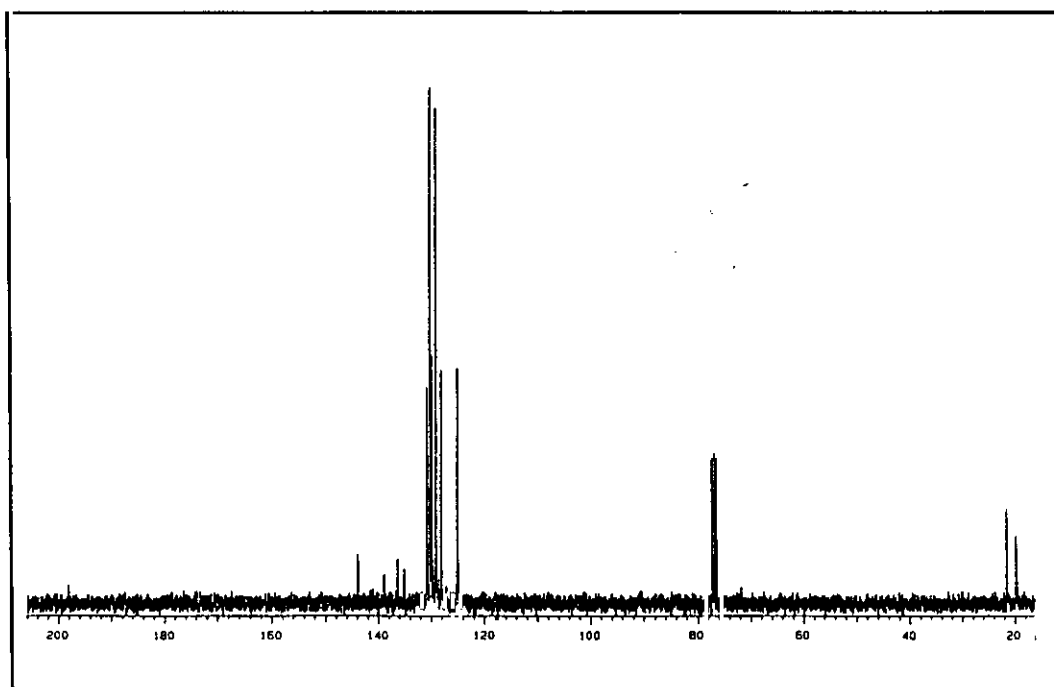
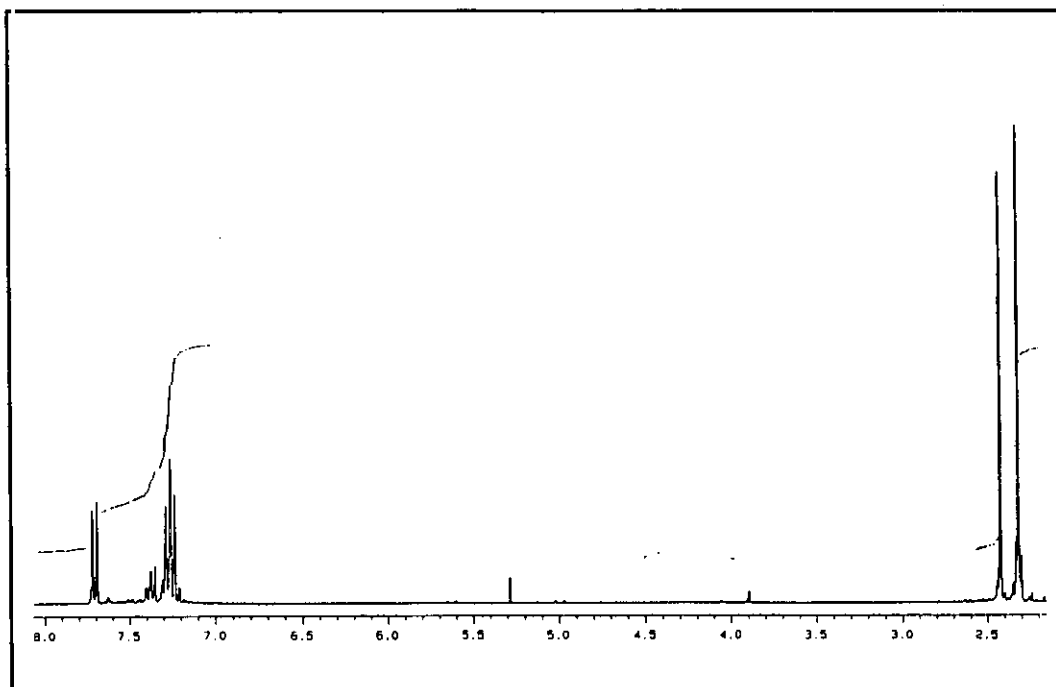


IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 3020, 2910 (m); 1660 (mf); 1600(mf); 1300 (m); 1270 (f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 7.80-7.20 (m, 8H); 2.42 (s, 3H); 2.32 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 198.20 (-CO-); 144.00, 139.00, 136.40, 135.10 ( $\text{C4'}$ ,  $\text{C2}$ ,  $\text{C1}$ ,  $\text{C1'}$ ); 130.84, 130.25, 129.93, 129.13, 128.20, 125.12 ( $\text{C4}$ ,  $\text{C2'}$ ,  $\text{C6'}$ ,  $\text{C6}$ ,  $\text{C3}$ ,  $\text{C3'}$ ,  $\text{C5}$ ); 21.64, 19.83 ( $\text{CH}_3$ - $\text{C4'}$ ,  $\text{CH}_3$ - $\text{C2}$ ).





#### 4.4.9 SÍNTESIS DE 2,4-DIMETILBENZOFENONA.

Siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis de benzofenonas (apartado 4.4), se llevó a cabo la reacción de 3 g (0.0220 mol) de benzoato de metilo con 7.4 g (0.0264 mol) de  $\text{Tf}_2\text{O}$  en 7 g (0.0660 mol) de m-xileno. La mezcla de reacción se mantuvo en un baño a 100°C durante 7 días.

Se obtienen 3.6 g de producto (77% rendimiento). El producto se caracterizó por comparación con una muestra real.

#### 4.4.10 SÍNTESIS DE 3,4-DIMETILBENZOFENONA.

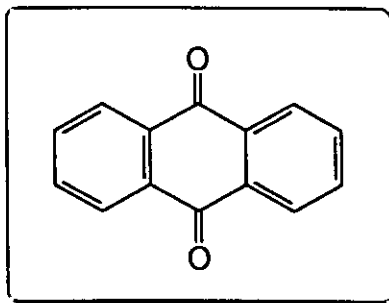
De acuerdo con el método general de síntesis de aril cetonas, (apartado 4.4), se hicieron reaccionar 3 g (0.022 mol) de benzoato de metilo con 7.44 g (0.0264 mol) de  $\text{Tf}_2\text{O}$  en 7 g de o-xileno. La mezcla de reacción se mantuvo a 100°C durante 7 días.

Se obtuvieron 3.9 g de producto (84% rendimiento). El producto se caracterizó por comparación con una muestra real.

#### 4.4.11 REACCIÓN DE BENZOATO DE METILO CON $\text{Tf}_2\text{O}$ Y NITROBENCENO.

Siguiendo el método general de síntesis de aril cetonas, se llevó a cabo la reacción de 2 g (0.0147 mol) de benzoato de metilo con 4.5 g (0.0161 mol) de  $\text{Tf}_2\text{O}$  y 4 g de nitrobenceno. Sin embargo, no fue posible aislar la cetona correspondiente, incluso tras forzar las condiciones de reacción. El producto que se aisló en este caso fue antraquinona con un rendimiento del 25%.

Este resultado se puede explicar por reacción del ester consigo mismo. Ello se comprobó llevando a cabo la reacción entre el benzoato de metilo y  $\text{Tf}_2\text{O}$ . En este caso, también se aisló antraquinona aunque con bajo rendimiento (apartado 3.2.4.2).

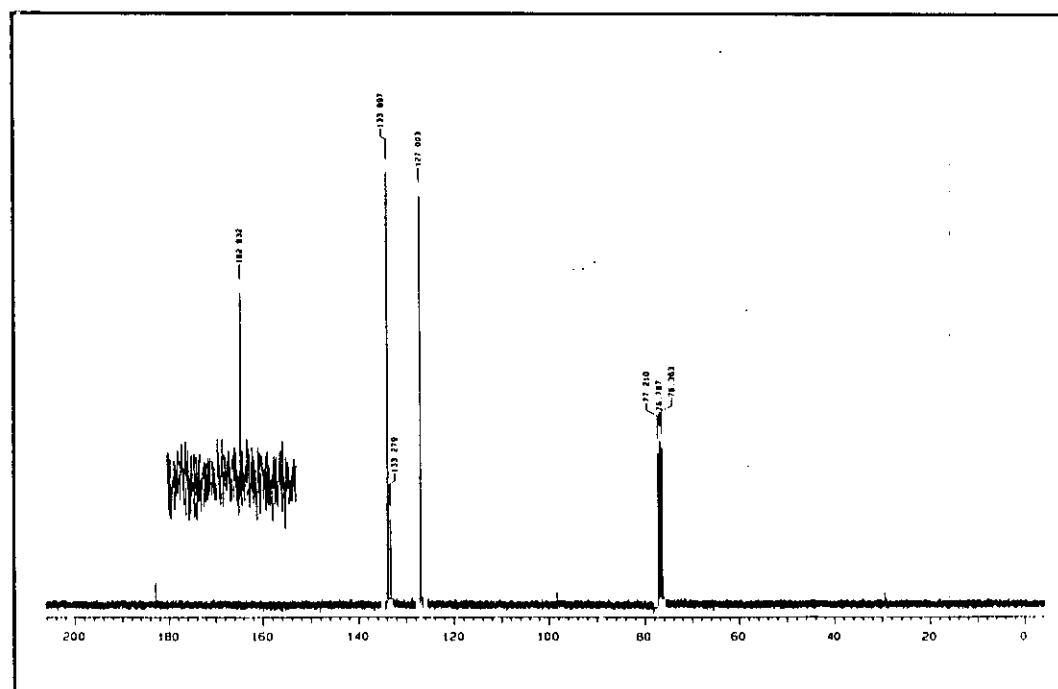
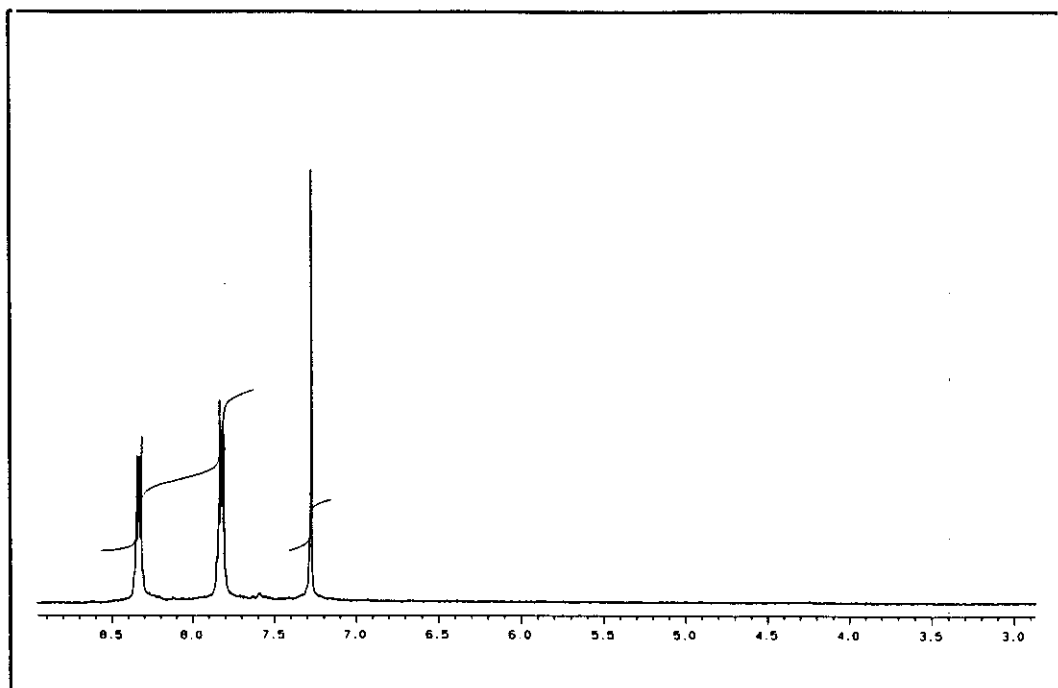


IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1685 (mf); 1605 (f); 1340 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 8.30 (dd,  $J=6\text{Hz}$  y  $J=3\text{ Hz}$ , 4H); 7.80 (dd,  $J=6\text{ Hz}$  y  $J=3\text{ Hz}$ , 4H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 182.90 ( $-\text{C}=\text{O}-$ ); 133.89 (C2, C3, C6, C7); 133.27 (C4a, C8a, C9a, C10a); 127.00 (C1, C4, C5, C8).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 208 (M, 100); 180 (M-28, 64); 152 (36).



#### 4.4.12 REACCIÓN DE BENZOATO DE METILO CON $\text{Tf}_2\text{O}$ .

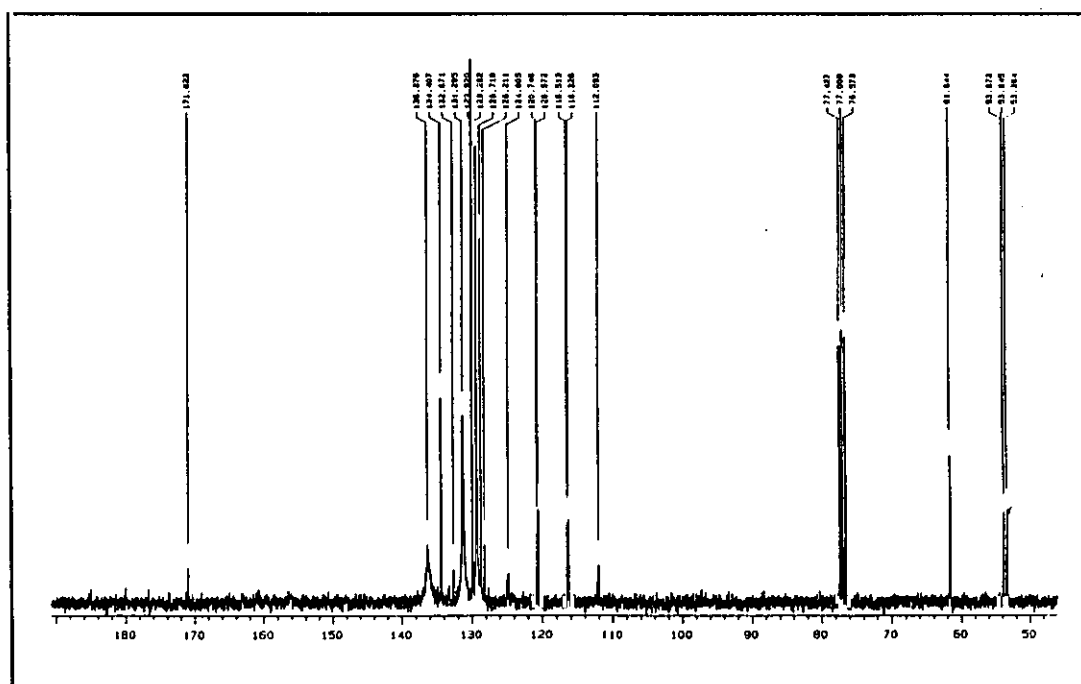
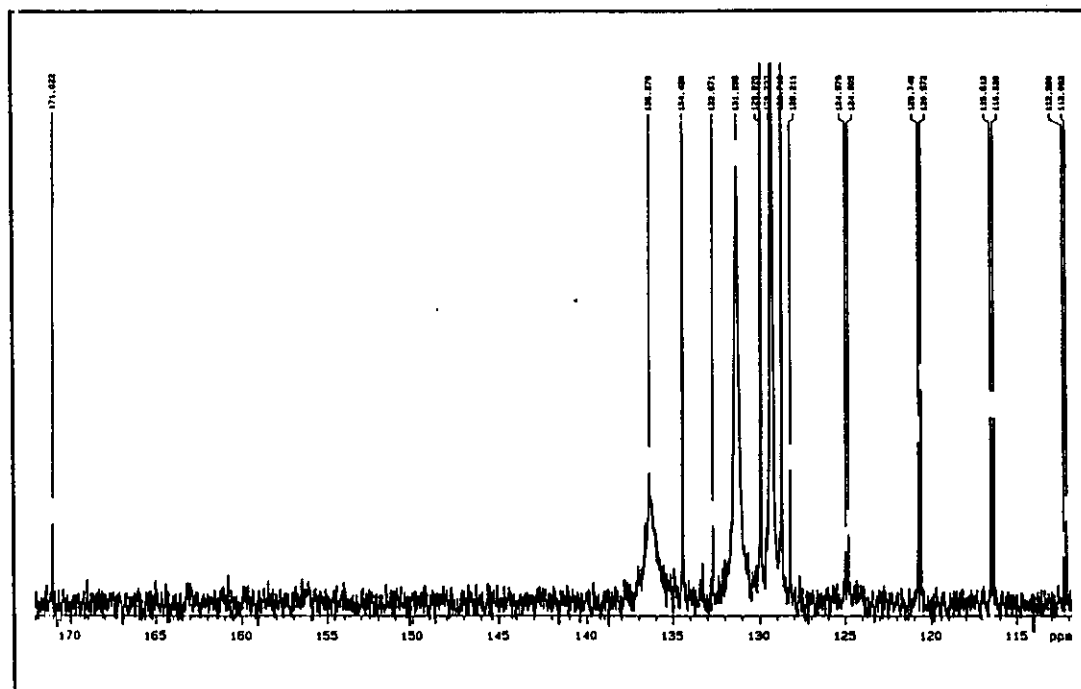
En las reacciones de acilación a partir de los esteres aromáticos con  $\text{Tf}_2\text{O}$  en presencia de arenos, hemos postulado la formación de triflatos de acilo como intermedios. Con el objetivo de aportar datos experimentales acerca de la existencia de dichos intermedios, se ha llevado a cabo la reacción de benzoato de metilo con  $\text{Tf}_2\text{O}$  en condiciones suaves de temperatura y en atmosfera inerte.

La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 h; transcurrido este tiempo se tomó una muestra de la misma y se registró un espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN. Se observó que no había tenido lugar reacción alguna y que las señales observadas corresponden a los productos de partida.

Seguidamente se adicionaron 5 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  para homogeneizar la mezcla de reacción y se mantuvo otras 24 h. a temperatura ambiente, tras lo que se tomó una nueva muestra y se comprobó de nuevo que no había tenido lugar reacción alguna.

Dado que las reacciones de acilación se habían llevado a cabo a temperaturas que variaban entre 80-110°C, se calentó la mezcla a reflujo de cloruro de metileno para facilitar la reacción. Transcurridas 48 h. se toma una nueva muestra observándose la existencia de dos metilos diferentes, ya que al reaccionar el ester con  $\text{Tf}_2\text{O}$  se forma el gem-bistriflato (68) y por evolución de éste, triflato de acilo y triflato de metilo ( $\text{TfOMe}$ ). Uno de los metilos aparece a 4.0 ppm, que pertenece al producto (68) y otro a 4.20 ppm, que corresponde al  $\text{TfOMe}$ . Asimismo, en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se observa la aparición de dos grupos de señales correspondientes a sendos productos diferentes: 171.02, 134.40, 129.92, 128.71, 128.21 que corresponden al producto (68) y las que aparecen a 136.37, 131.29, 129.29, debidas a los C aromáticos del triflato de acilo, algo ensanchadas por la rápida descomposición de este sustrato. El desdoblamiento del cuádruplete del resto Tf se debe a la existencia de dos grupos OTf diferentes, uno del producto (68) y el

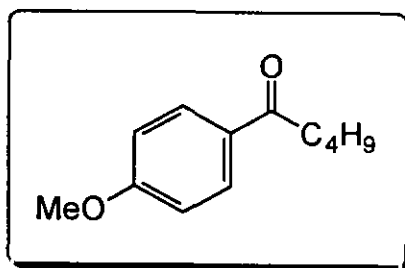
otro del triflato de metilo, como se muestra en el espectro siguiente.



#### 4.4.13 SÍNTESIS DE 4-METOXIPENTANOFENONA.

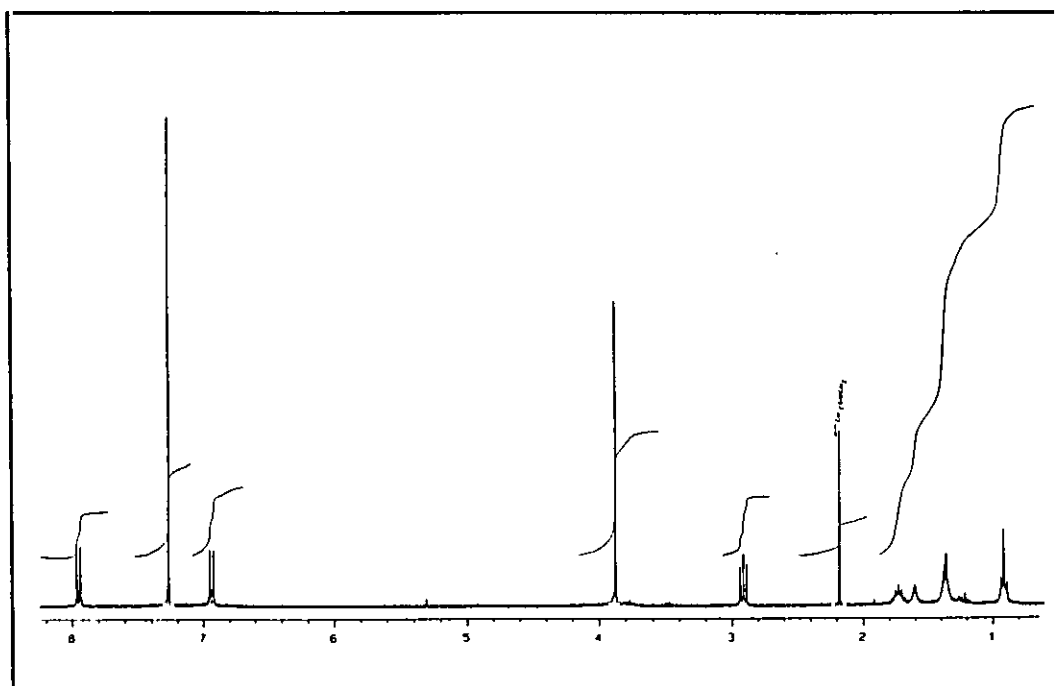
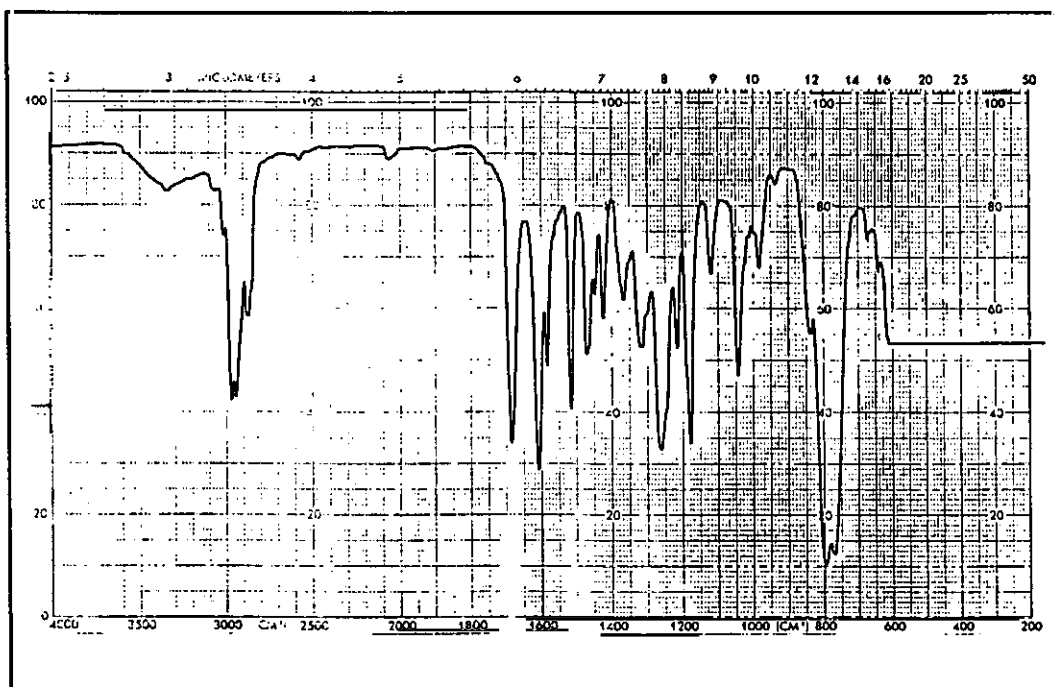
A 0°C se prepara una mezcla de 1.24 g (0.011 mol) de anisol y de 2.07 ml (0.012 mol) de  $\text{TiF}_2\text{O}$  y se añaden lentamente 1.5 g (0.01 mol) de hexanoato de etilo. La mezcla de reacción se mantiene a dicha temperatura y con agitación durante 7 horas y a continuación se deja alcanzar la temperatura ambiente.

Se obtuvieron 0.5 g (25%) de producto, que se purificó mediante columna cromatográfica de gel de sílice eluyendo con una mezcla pentano/ $\text{CCl}_4$ /éter etílico (10:4:1).



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1680 (f); 1590 (f); 1260 (f); 1190 (f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 7.93 (d,  $J=9$  Hz, 2H); 6.92 (d,  $J=9$  Hz, 2H); 3.89 (s, 3H); 2.85 (t,  $J=3.7$  Hz, 2H); 1.80-1.20 (m, 6H); 0.95 (t, 3H).





#### 4.5 SÍNTESIS GENERAL DE 4-ALCOXIPIRIMIDINAS.

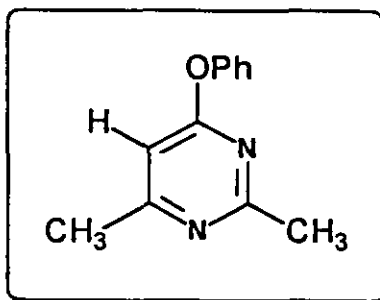
A una mezcla de 0.03 mol de compuesto carboxílico y de 0.063 mol de nitrilo en 25 ml de disolvente anhidro, n-pentano o cloruro de metileno, se adicionan lentamente y con agitación 0.036 mol de  $\text{Tf}_2\text{O}$  disuelto en 15 ml de disolvente. La adición se lleva a cabo a  $-35$  o  $-15$  °C, dependiendo de la naturaleza del ester; una vez acabada, se mantiene la mezcla de reacción en agitación y a dicha temperatura durante dos horas. Posteriormente se aumenta la temperatura de forma gradual hasta llegar a  $-14$  °C y se mantiene durante aproximadamente 4 días.

Se elimina el exceso de nitrilo por destilación a presión reducida; el residuo se disuelve en  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  y se hidroliza con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3x25 ml) hasta pH básico. La fase orgánica se lava con solución saturada de  $\text{NaCl}$  (3x25 ml) hasta pH neutro y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo de reacción se purifica adecuadamente.

#### 4.5.1 SÍNTESIS DE 4-FENOXI-2,6-DIMETILPIRIMIDINA.

Siguiendo el método general descrito en el apartado 4.5, se hacen reaccionar 3 g (0.023 mol) de acetato de fenilo con 3.77 g (0.092 mol) de acetonitrilo, en presencia de 7.61 g (0.027 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico, en 40 ml de cloruro de metileno. La reacción se llevó a cabo a  $-35^{\circ}\text{C}$  durante 4 días.

Se obtienen 2,6 g de producto de reacción, (rendimiento del 56%). La purificación se llevó a cabo empleando una columna cromatográfica de gel de sílice y como eluyente una mezcla de éter etílico/n-pentano en proporción 4:1. Punto de sublimación:  $37^{\circ}\text{C}$  (0.01 mmHg).

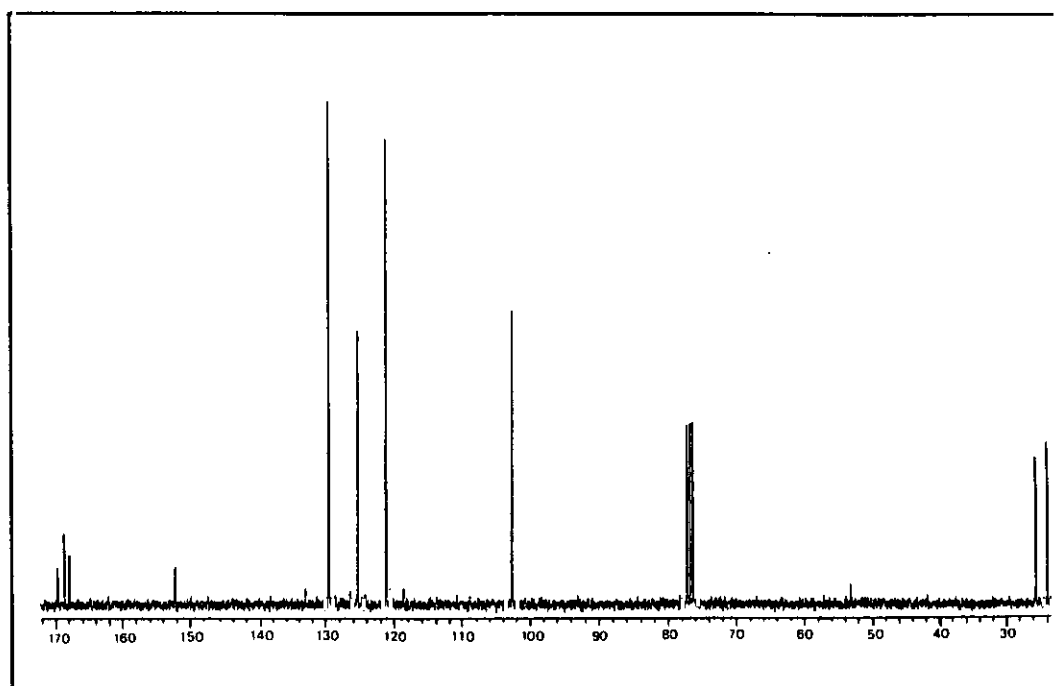
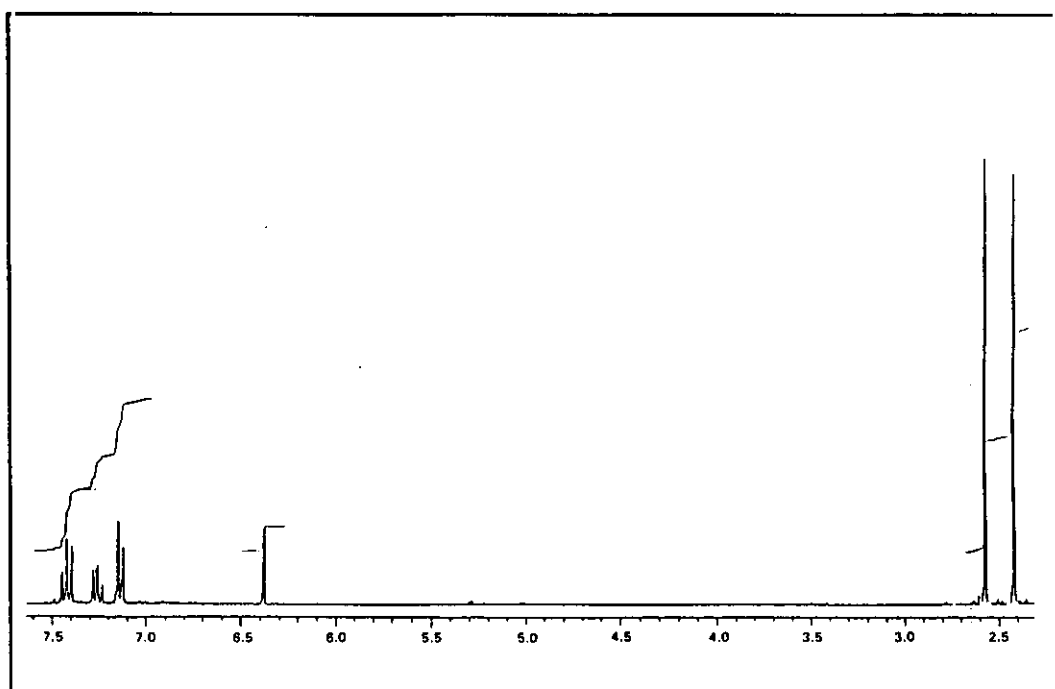


IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1575 (mf), 1480 (f), 1350 (f), 1200 (f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 7.43 (t,  $J=8.5$  Hz, 2H); 7.28 (t,  $J=8.5$  Hz, 1H); 7.12 (d,  $J=8$  Hz, 2H); 6.48 (s, 1H); 2.58 (s, 3H); 2.42 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 169.82 (C4); 168.07 (C2); 168.07 (C6); 152.42 (C1'); 129.63 (C3', C5'); 125.38 (C4'); 121.28 (C2', C6'); 102.75 (C5); 25.64 ( $\text{CH}_3$ -C2); 23.91 ( $\text{CH}_3$ -C6).

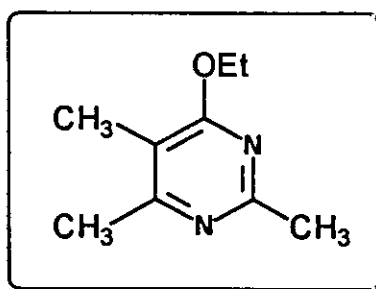
m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 200 (M, 100); 185 (M-15, 13); 172 (25); 118 (78); 107 (M-OPh, 12).



#### 4.5.2 SÍNTESIS DE 4-ETOXI-2,5,6-TRIMETILPIRIMIDINA.

De acuerdo al método general descrito en el apartado 4.5 se hacen reaccionar 3 g (0.029 mol) de propionato de etilo con 4.76 g (0.116 mol) de acetonitrilo y 9.81 g (0.035 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico en 35 ml de n-pentano anhidro; la adición se llevó a cabo lentamente y a  $-35^{\circ}\text{C}$ . A continuación se deja alcanzar la temperatura ambiente. Tiempo de reacción 4 días.

Se obtienen 3.78 g (rendimiento 79%) de producto de reacción. Este se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de éter etílico/n-pentano en proporción 3:1. Punto de ebullición  $54-56^{\circ}\text{C}$  (0.8 mmHg).



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 1575 (mf), 1410 (mf), 1375 (m), 1340 (mf), 1120 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 4.28 (c,  $J=7.5$  Hz, 2H); 2.42 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 1.96 (s, 3H); 1.27 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H).

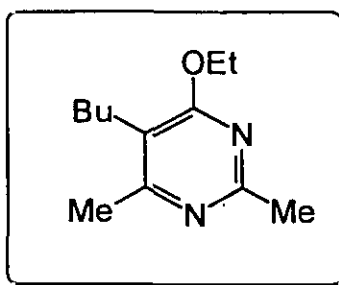
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 166.87 (C4); 163.57, 163.39 (C2, C6); 111.24 (C5); 61.65 (O- $\text{CH}_2$ -); 25.26 ( $\text{CH}_3$ -C2); 21.21 ( $\text{CH}_3$ -C6); 14.23 ( $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ -O); 9.87 ( $\text{CH}_3$ -C5).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 166 (M, 53); 151 (M-15, 68.5); 138 (M-28, 100); 139 (74).

#### 4.5.3 SÍNTESIS DE 5-BUTIL-4-ETOXI-2,6-DIMETILPIRIMIDINA.

Siguiendo el método general (apartado 4.5), se hacen reaccionar 3 g (0.023 mol) de hexanoato de etilo con 3.79 g (0.092 mol) de acetonitrilo y (0.028 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico en 25 ml de n-pentano anhidro. La temperatura de adición es de  $-35^{\circ}\text{C}$ . y una vez finalizada la misma se deja que la temperatura alcance  $20^{\circ}\text{C}$ . Tiempo de reacción 4 días.

Se obtienen 3.2 g (73% de rendimiento). El producto se purifica a través cromatografía de columna, empleando gel de sílice como relleno y una mezcla de éter etílico/n-pentano en proporciones 3:1 como eluyente. Punto de ebullición:  $46-48^{\circ}\text{C}$  (0.1 mmHg).

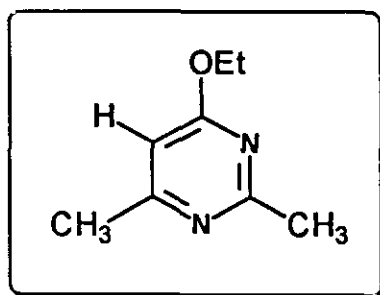


IR ( $\text{CCl}_4$ , $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ):	1575 (mf), 1420 (f), 1335 (mf).
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ , $\delta$ :ppm):	4.35 (c, $J=7.4$ Hz, 2H); 2.50 (t, 2H); 2.48 (s, 3H); 2.34 (s, 3H); 1.20-1.40 (m, 4H); 1.34 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); 0.86 (t, $J=7.9$ Hz, 3H).
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ , $\delta$ :ppm):	166.96 (C4); 163.58, 163.40 (C2, C6); 116,18 (C5); 61.59 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 30.59 (C1'-C5); 25.36 ( $\text{CH}_3\text{-C2}$ ); 24.32 (C2'); 22.42 (C3'); 20.87 ( $\text{CH}_3\text{-C6}$ ); 14.25 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 13.68 (C4')
m/e: ( $\text{M}^+$ , %)	208 (M, 29); 193 (M-15, 15); 180 (M-2858); 166 (11); 151 (25); 143 100).

#### 4.5.4 SÍNTESIS DE 4-ETOXI-2,6-DIMETILPIRIMIDINA.

Según el método general descrito en el apartado 4.5, se hacen reaccionar 3 g (0.034 mol) de acetato de etilo con 4.18 g (0.1 mol) de acetonitrilo, y 11.51 g (0.041 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico, en 25 ml de n-pentano anhidro. La adición se lleva a cabo lentamente a una temperatura de  $-35^{\circ}\text{C}$ . Terminada la adición se deja subir la temperatura hasta  $20^{\circ}\text{C}$ . Tiempo de reacción 4 días.

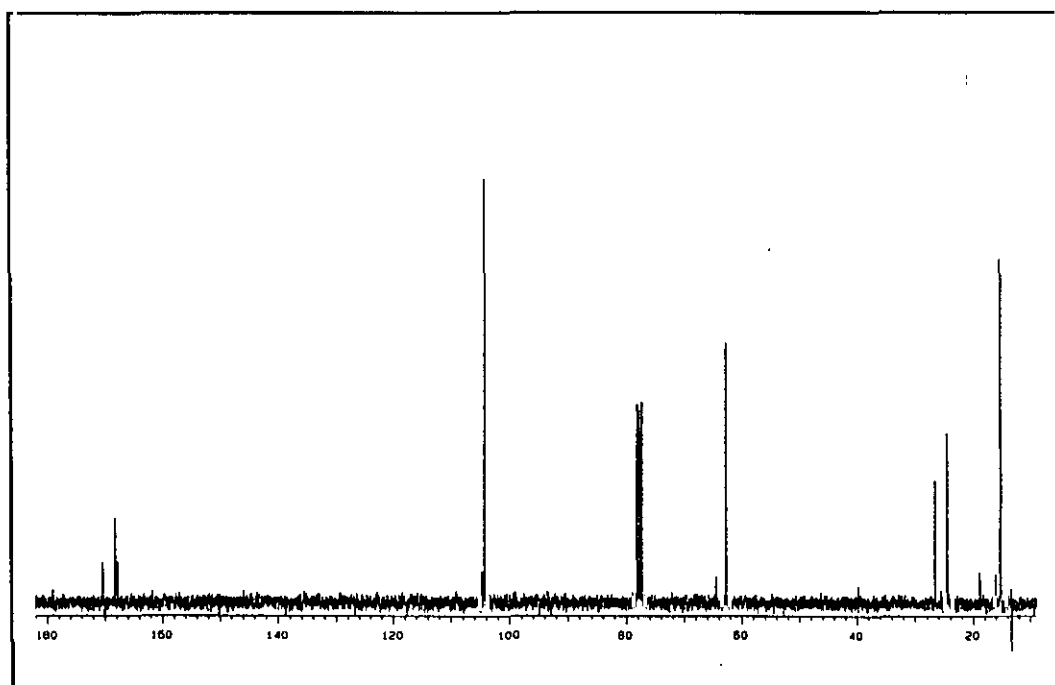
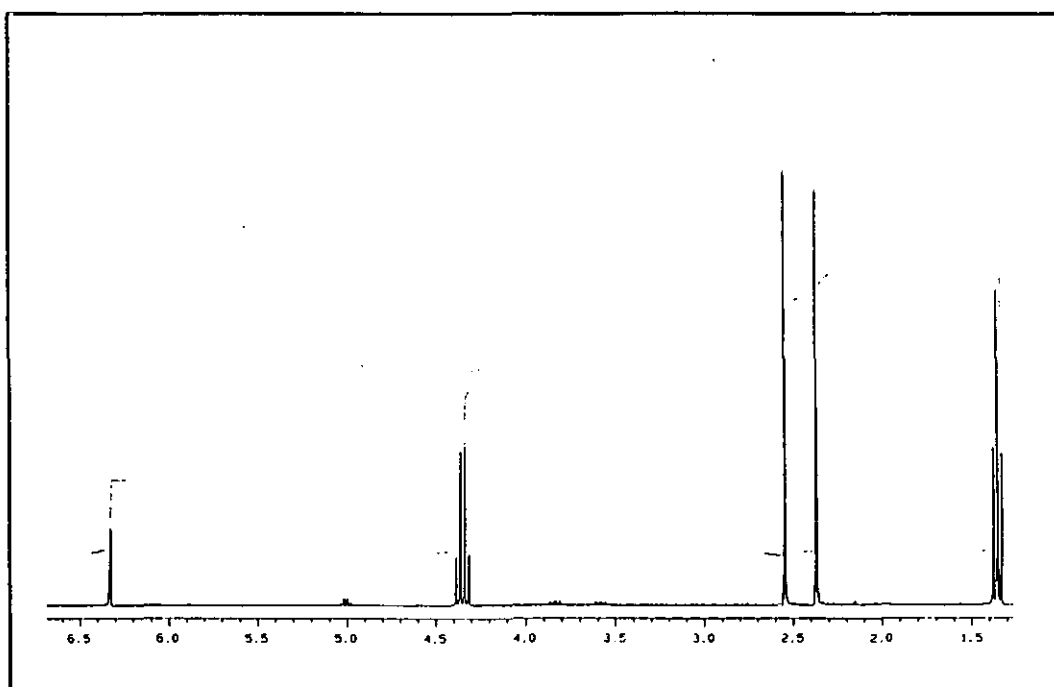
El producto se obtiene con un rendimiento del 25% (2,2 g). Su purificación se llevó a cabo empleando una columna cromatográfica de gel de sílice y como eluyente una mezcla de éter etílico/n-pentano en proporción 3:1. Punto de ebullición:  $39-41^{\circ}\text{C}$  (0.01 mmHg).



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 1600 (mf), 1560 (f), 1345 (mf), 1175 (f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 6.32 (s, 1H); 4.35 (c,  $J=6.5$  Hz, 2H); 2.54 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 1.33-1.37 (t,  $J=6.5$  Hz, 3H).

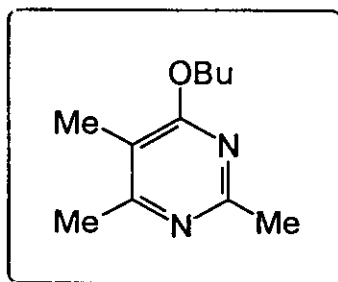
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 170.44 (C4); 168.29, 167.81 (C2, C6); 104.31 (C5); 62.83 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 26.68 ( $\text{CH}_3\text{-C2}$ ); 24.60 ( $\text{CH}_3\text{-C6}$ ); 15.26 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ).



#### 4.5.5 SÍNTESIS DE 4-BUTOXI-2,5,6-TRIMETILPIRIMIDINA.

Siguiendo el método general descrito en el apartado 4.5 se hacen reaccionar 3 g (0.023 mol) de propionato de n-butilo con 1.5 g (0.04 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico, en 25 ml de n-pentano anhidro como disolvente. La temperatura a la que se lleva a cabo la adición es de  $-15^{\circ}\text{C}$ . Tiempo de reacción 4 días.

Se obtienen 2,8 g de producto, con un rendimiento del 63%. La purificación se realizó en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de éter/pentano en proporción 3/1. Punto de ebullición:  $43-45^{\circ}\text{C}$  (0.01 mmHg).

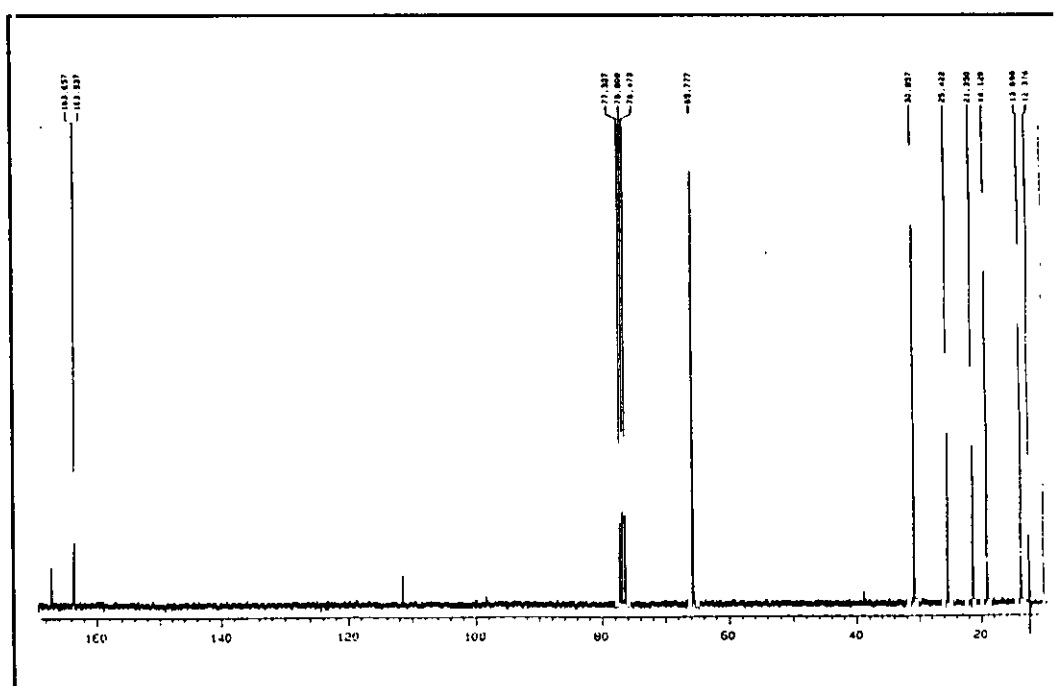
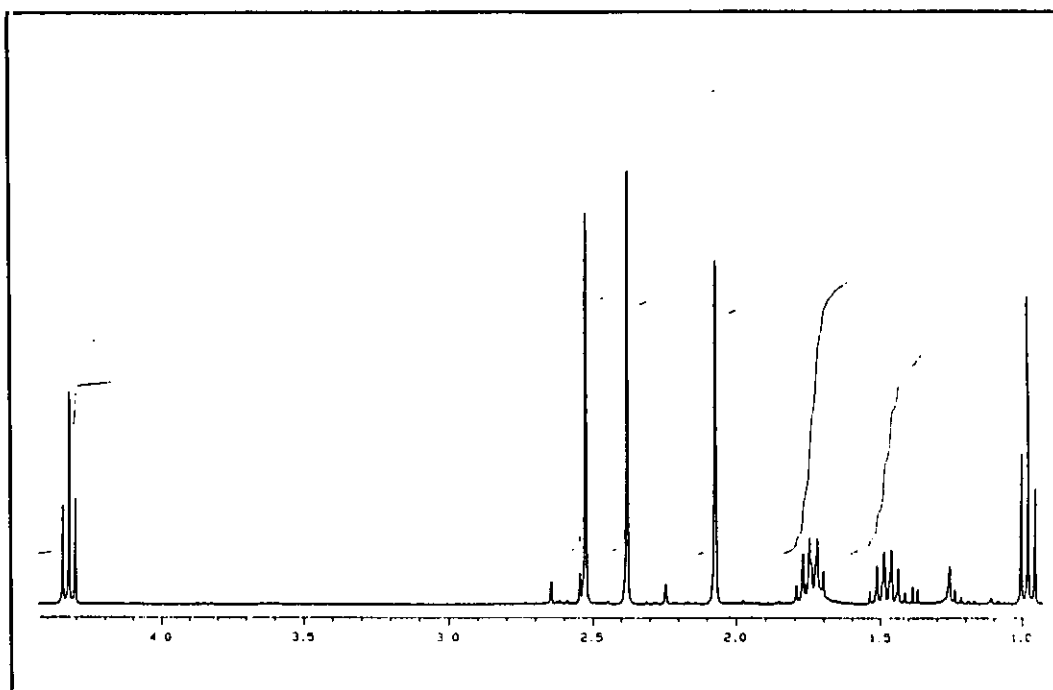


IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 1585 (mf), 1425 (mf), 1370 (f), 1345 (f), 1130 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 4.34 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H); 2.52 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.72 (s, 3H); 1.70-1.79 (m, 2H); 1.43-1.53 (m, 2H); 0.97 (t,  $J=6.5$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 167.14 (C4); 163.65, 163.53 (C2, C6); 111.45 (C5); 65.77 (C1'-O); 30.85 (C2'); 25.42 ( $\text{CH}_3$ -C2); 21.35 ( $\text{CH}_3$ -C6); 19.12 (C3'); 13.69 (C4'); 10.01 ( $\text{CH}_3$ -C5).

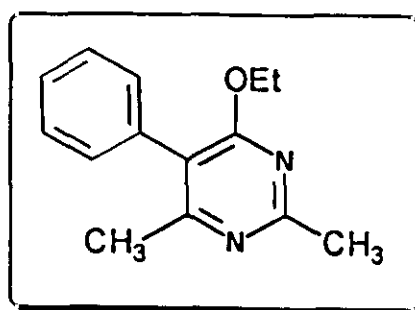




#### 4.5.6 SÍNTESIS DE 4-ETOXI-5-FENIL-2,6-DIMETILPIRIMIDINA.

De acuerdo al método general descrito en el apartado 4.5 se hacen reaccionar 3 g (0.0185 mol) de fenilacetato de etilo con 3 g (0.073 mol) de acetonitrilo y 6.26 g (0.022 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico en 25 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. La adición se lleva a cabo lentamente y a  $-15^\circ\text{C}$ . A continuación se deja alcanzar la temperatura ambiente. Tiempo de reacción 3 días.

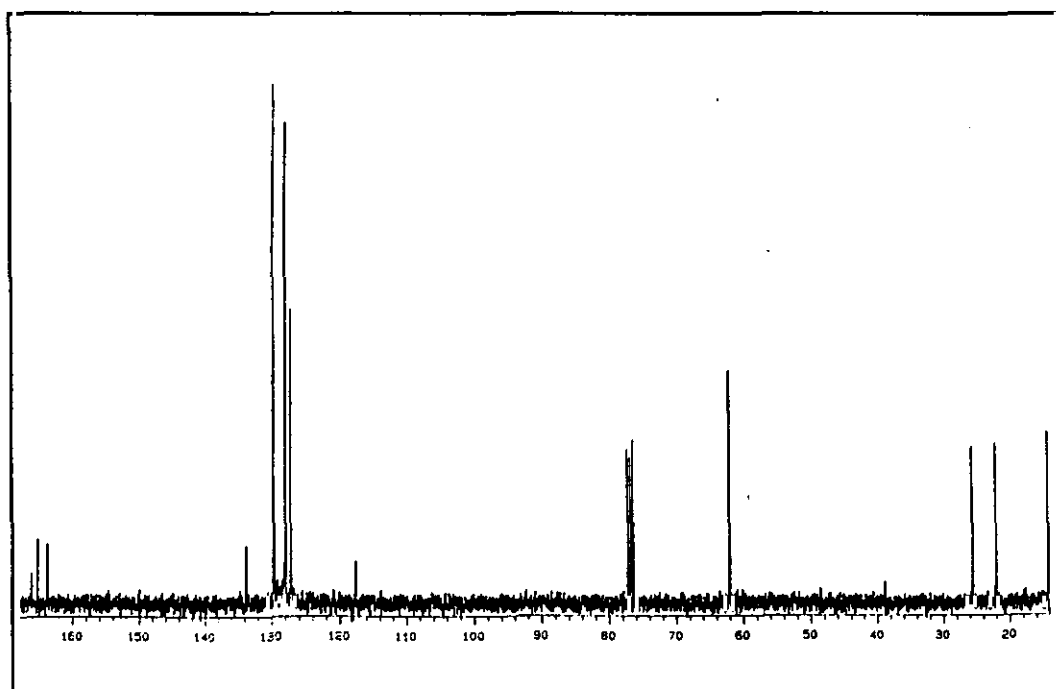
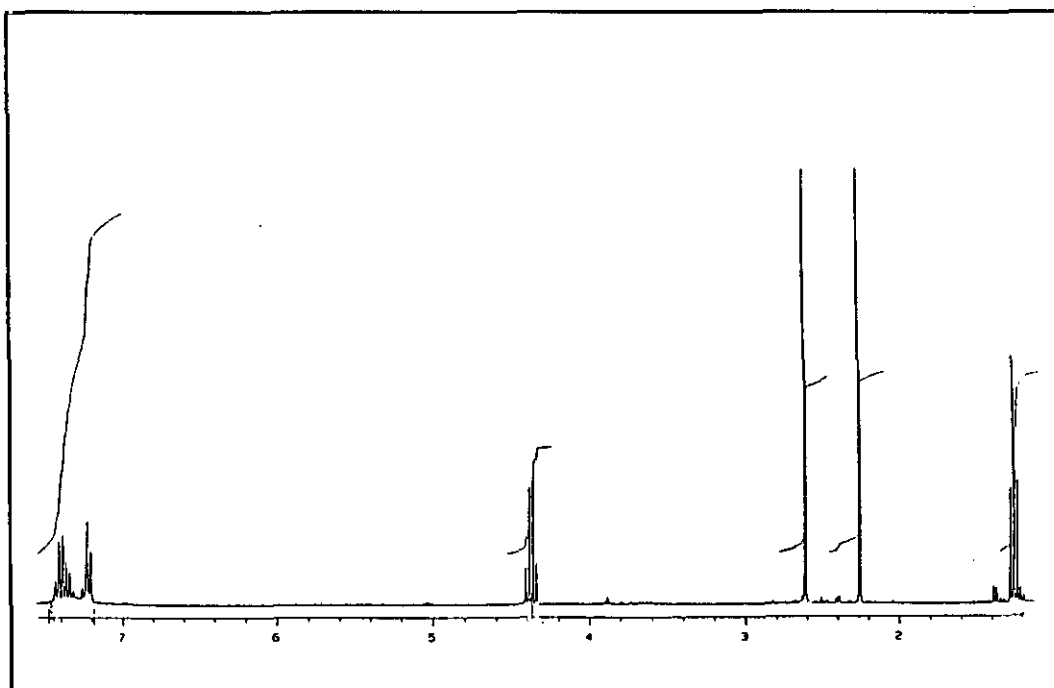
Se obtienen 2.35 g (rendimiento 60%) de crudo de reacción. El producto se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de éter etílico/pentano en proporción 3:2.



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 3060 (d); 3020 (d); 2980 (d); 2930 (d); 1570 (mf); 1550 (mf); 1420 (mf); 1340 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 7.45-7.20 (m, 5H); 4.37 (c,  $J=7.6$  Hz, 2H); 2.6 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 1.25 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 166.24, 165.38, 163.90 (C2, C4, C6); 133.86, 129.80, 128.05, 127.29 (C aromáticos); 117.72 (C5); 62.10 ( $-\text{CH}_2-$ ); 25.66 ( $\text{CH}_3$ -C2); 22.15 ( $\text{CH}_3$ -C6); 14.20 ( $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ).



#### 4.6 SÍNTESIS GENERAL DE 3-ALCOXIISOQUINOLINAS.

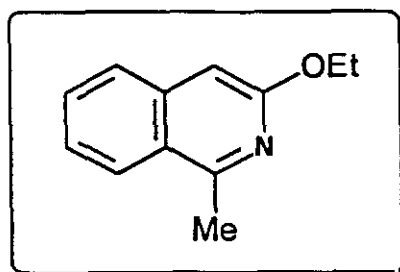
A una mezcla de 0.01 mol de compuesto carboxílico y 0.011 mol de nitrilo en 25 ml de cloruro de metileno o n-pentano anhidro, se adicionan lentamente 0.012 mol de  $\text{Tf}_2\text{O}$  disueltos en 10 ml de cloruro de metileno. La adición se lleva a cabo a baja temperatura ( $-70/-35^\circ\text{C}$ ). Finalizada la misma, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente; la mezcla se mantiene en agitación durante 2 días.

Una vez finalizada la reacción, el exceso de nitrilo se eliminado a presión reducida, el bruto de reacción se disuelve en  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  y se hidroliza lavando con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3x25 ml) hasta pH básico. La fase orgánica se lava a continuación con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (3x25 ml) hasta pH neutro. Se deja secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto de reacción se purifica adecuadamente dependiendo de sus características.

#### 4.6.1 SÍNTESIS DE 3-ETOXI-1-METILISOQUINOLINA.

Siguiendo el método general descrito en el apartado 4.6 se hacen reaccionar 3 g (0.018 mol) de fenilacetato de etilo, con 2.2 g (0.054 mol) de acetonitrilo, en presencia de 6.20 g (0.022 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico disueltos en 25 ml de cloruro de metileno. La adición se lleva a cabo a  $-78^{\circ}\text{C}$  y finalizada la misma se deja alcanzar la temperatura ambiente. Tiempo de reacción 3 días.

Se obtienen 2.07 g (rendimiento 50%). La purificación se lleva a cabo mediante una columna cromatográfica de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de éter/pentano en proporción 5:4. Punto de fusión:  $15^{\circ}\text{C}^{87}$ .

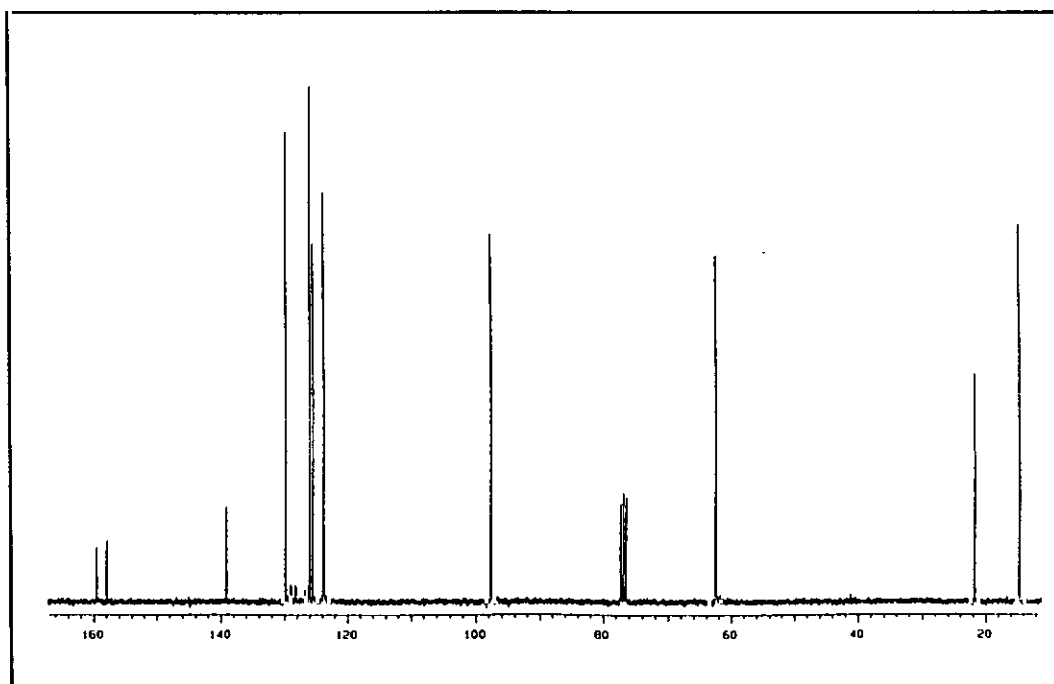
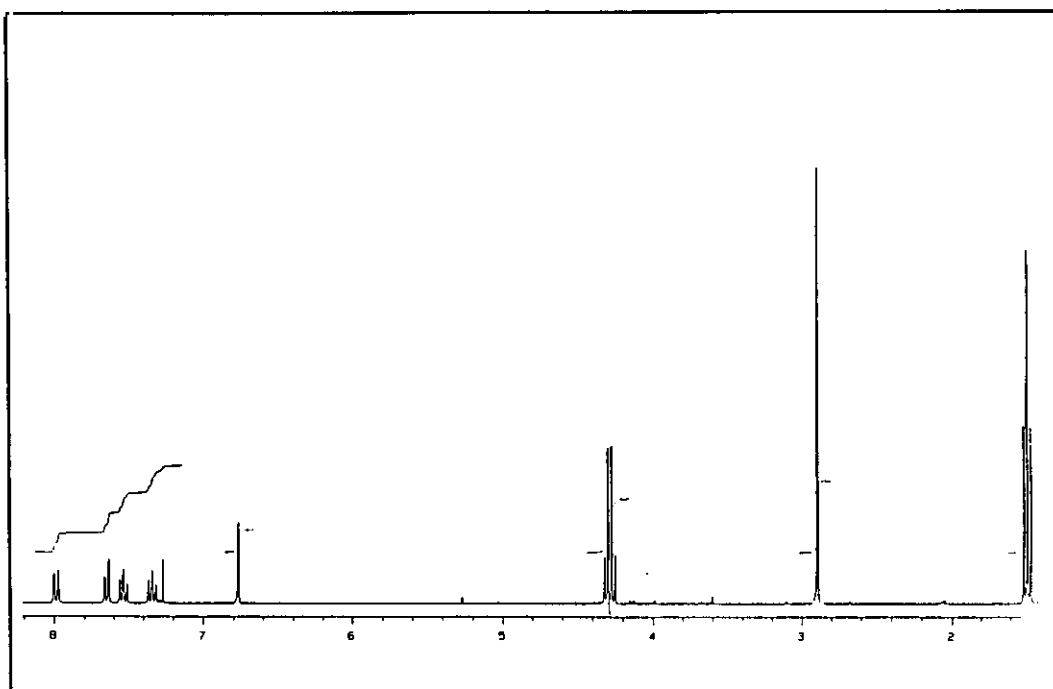


IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 1625 (f), 1590 (f), 1560 (f), 1440 (f), 1320 (mf), 1280 (f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 7.99 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 7.65 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 7.55 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H); 7.35 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H); 6.70 (s, 1H); 4.30 (c, 2H); 1.50 (t, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 159.58 (C1); 158.01 (C3); 139.23 (C4a); 129.86, 123.86 (C6, C5, C7, C8); 123.65 (C8a); 97.70 (C4); 62.54 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 21.75 ( $\text{CH}_3\text{-C1}$ ); 14.03 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ).

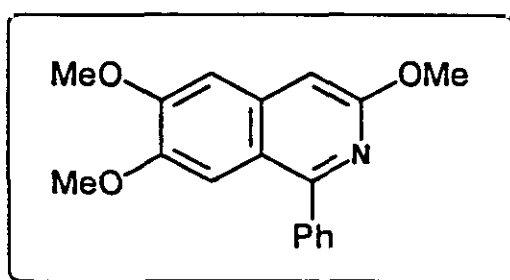
m/e: ( $M^+$ , %)                      187 (M, 66); 172 (M-15, 100); 159 (M-28, 25); 143 (30); 131 (63); 130 (69).



#### 4.6.2 SÍNTESIS DE 1-FENIL-3,6,7-TRIMETOXIISOQUINOLINA.

De acuerdo al método general descrito en el apartado 4.6. se hacen reaccionar 3 g (0.0143 mol) de 3,4-dimetoxifenilacetato de metilo con 3.19 g de benzonitrilo, en presencia de 2.21 g (0.017 mol) de anhídrido triflico disueltos en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro. La adición de  $\text{Tf}_2\text{O}$  tiene lugar a  $-78^\circ\text{C}$  y una vez terminada se deja alcanzar la temperatura ambiente. Tiempo de reacción 2 días.

Se obtienen 2.32 g (rendimiento 55%). El producto de reacción se purifica con columna cromatográfica de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de éter/pentano en proporción 1:1.



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 1590 (m), 1560 (f), 1500 (f), 1470 (f), 1425 (f), 1245 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 7.74-7.78 (m, 2H); 7.45-7.57 (m, 3H); 7.32 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 6.90 (s, 3H); 4.04 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 3.80 (s, 3H).

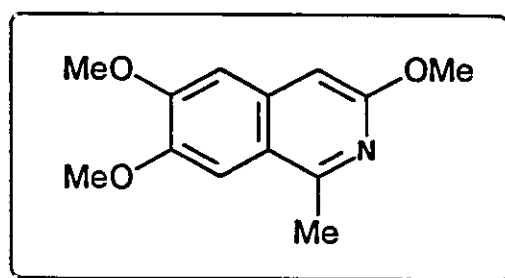
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 159.70, 155.20 (C1, C3); 152.80 (C6); 147.80 (C7); 139.50 (C1'); 137.50 (C4a); 129.70 (C2'); 128.50 (C3'); 128.20 (C4'); 118.30 (C8a); 105.00, 104.00 (C5, C8); 55.80, 55.50 ( $\text{CH}_3\text{O-C6}$ ,  $\text{CH}_3\text{O-C7}$ ); 54.00 ( $\text{CH}_3\text{O-C3}$ ).



#### 4.6.3 SÍNTESIS DE 1-METIL-3,6,7-TRIMETOXIISOQUINOLINA.

Siguiendo el método general descrito en el apartado 4.6. se hacen reaccionar 3 g (0.0143 mol) de 3,4-dimetoxifenilacetato de metilo, con 0.923 g (0.0225 mol) de acetonitrilo, en presencia de 5.076 g (0.018 mol) de anhídrido trifluormetanosulfónico en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro. La temperatura de adición es de  $-78^\circ\text{C}$ . El tiempo de reacción: 2 días.

Se obtienen 2.6 g (rendimiento 65%). La mezcla de reacción se purifica mediante una columna cromatográfica de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de éter etílico/pentano en proporción 2:1. Punto de fusión:  $119-120^\circ\text{C}$ .



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 1500 (f), 1460 (f), 1425 (f), 1245 (mf), 1210 (f), 1145 (f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 7.15 (s, 1H); 6.93 (s, 1H); 6.72 (s, 1H); 4.00 (s, 3H); 3.97 (s, 3H); 2.82 (s, 3H).

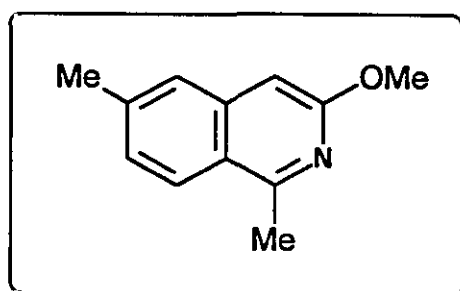
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 159.60, 154.70 (C1, C3); 152.70 (C6); 147.70 (C7); 136.19 (C4a); 118.90 (C8a); 104.00, 103.90 (C5, C8); 97.00 (C4); 55.80 ( $\text{CH}_3\text{O}-\text{C6}$ ,  $\text{CH}_3\text{O}-\text{C7}$ ), 54.00 ( $\text{CH}_3\text{O}-\text{C3}$ ); 21.80 ( $\text{CH}_3-\text{C1}$ ).

m/e: (M<sup>+</sup>, %)                      233 (M, 100); 218 (M-15, 19); 204 (16); 203  
(M-30, 13); 190 (10); 188 (M-45, 13).

#### 4.6.4 SÍNTESIS DE 1,6-DIMETIL-3-METOXIISOQUINOLINA.

De acuerdo al método general que se describe en el apartado 4.6, en un matraz de reacción se mezclan 2 g de m-tolilacetato de metilo (0.0122 mol) y 1.10 g de acetonitrilo (0.027 mol) en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro. La mezcla de reacción se enfría a  $-35^\circ\text{C}$  y a continuación se adicionan lentamente 4.13 g de anhídrido trifluormetanosulfónico (0.014 mol). La mezcla de reacción se mantiene a  $-35^\circ\text{C}$  durante dos horas y posteriormente se deja que la temperatura alcance los  $25^\circ\text{C}$ . Tiempo de reacción 3 días.

Se obtienen 1.37 g de isoquinolina, (60% de rendimiento). El producto se purifica empleando una columna cromatográfica de gel de sílice y una mezcla de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ /eter etílico (4:5) como eluyente.



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 3010 (d); 2990 (d); 1630 (mf); 1595 (mf); 1570 (mf); 1460 (f); 1260 (mf).

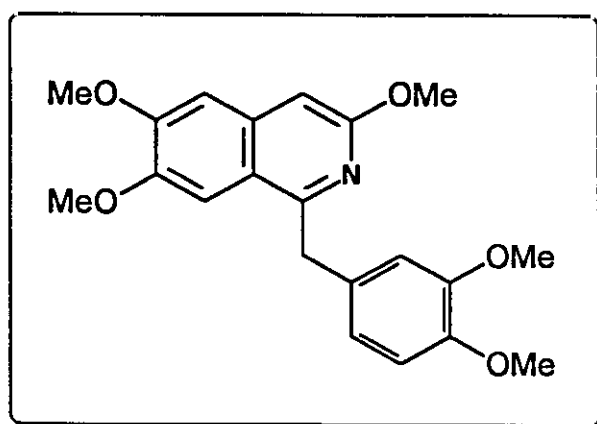
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 7.90-7.87 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.26-7.12 (dd,  $J=8.5$  Hz y  $J=1.5$  Hz, 1H); 6.72 (s, 1H); 3.99 (s, 3H); 2.87 (s, 3H); 2.48 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 160.38, 157.57 (C1, C3); 140.15, 139.76 (C4a, C6); 126.37, 125.49, 125.00 (C5, C7, C8); 122.17 (C8a); 97.31 (C4); 54.22 ( $\text{CH}_3\text{O}$ -C3); 21.80, 21.60 ( $\text{CH}_3$ -C1,  $\text{CH}_3$ -C6).

#### 4.6.5 SÍNTESIS DE 1-(3,4-DIMETOXIBENCIL)-3,6,7-TRIMETOXISOQUINOLINA.

Según el método descrito en el apartado 4.6, a una mezcla de 1 g de 3,4-dimetoxifenil acetato de metilo (0.005 mol) y 1.95 g de 3,4-dimetoxifenil-acetonitrilo (0.011 mol), en 25 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro, se adicionan lentamente y a  $-35^\circ\text{C}$ , 1.6 g de  $\text{Tf}_2\text{O}$  (0.006 mol). Finalizada la adición se deja subir la temperatura muy lentamente hasta alcanzar  $25^\circ\text{C}$ . Tiempo de reacción 4 días.

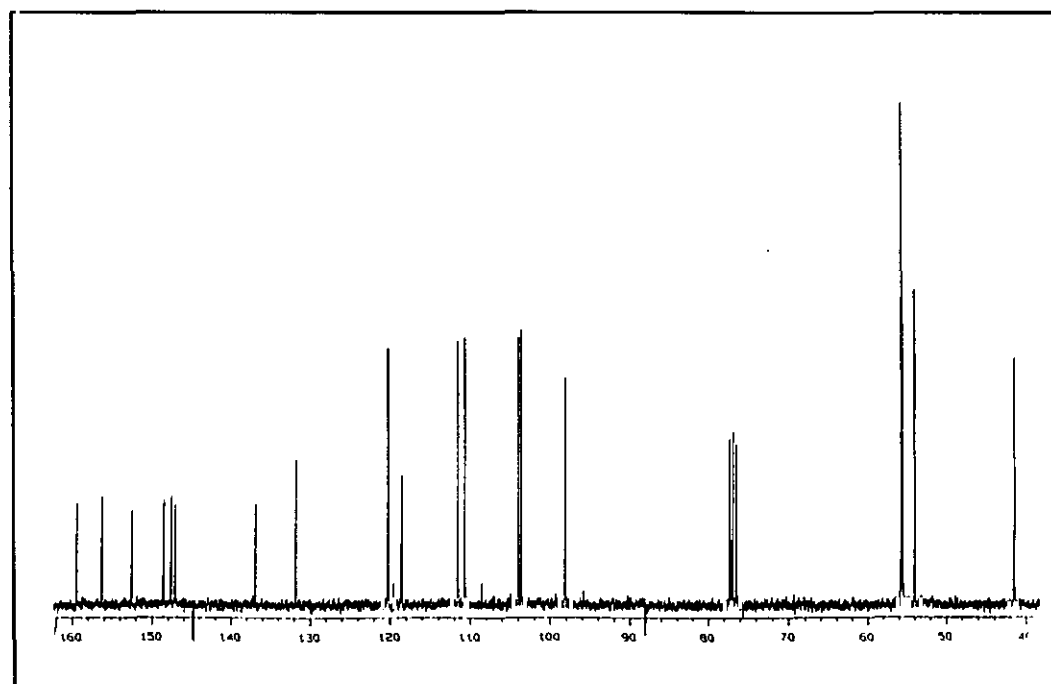
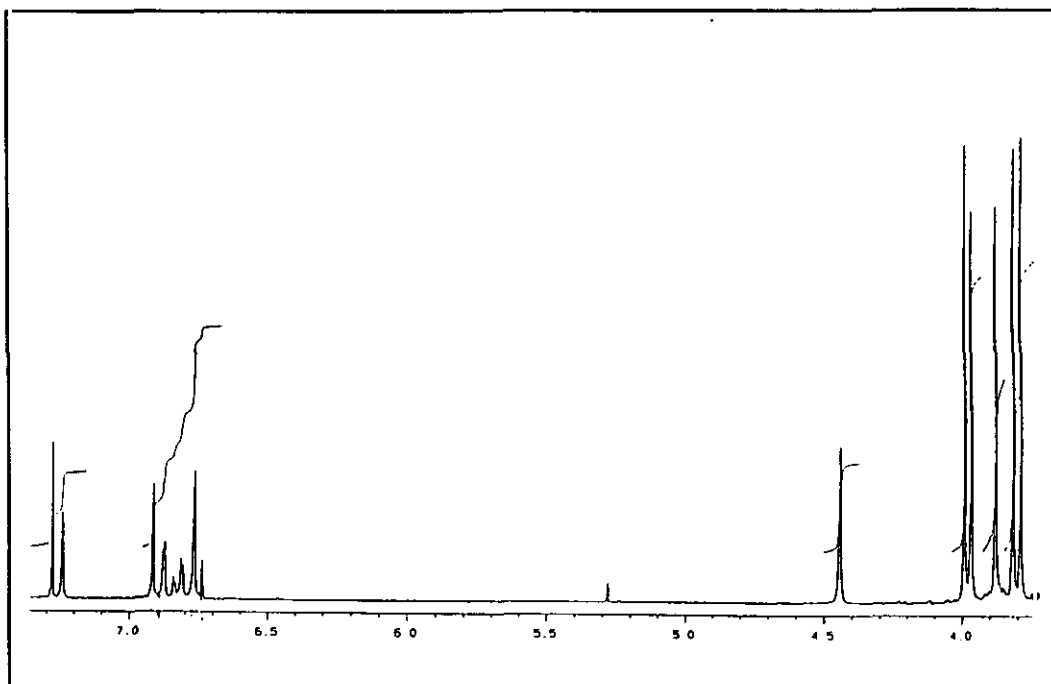
Se obtienen 1.12 g de 3-metoxipapaverina con un 60% de rendimiento. El producto de reacción se purifica a través de una columna cromatográfica de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla pentano/éter etílico (2:1).



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 2950 (m); 2940 (m); 2830 (m); 1630 (m); 1600 (f); 1575 (f); 1470 (f); 1430 (f); 1250 (mf); 1220 (mf).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 7.25 (s, 1H); 6.92 (s, 1H); 6.90-6.80 (m, 3H); 6.78 (s, 1H); 4.45 (s, 2H); 4.00 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 3.78 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 159.43, 156.28 (C1, C3); 152.56, 148.60, 147.64, 147.15 (C6, C7, C4', C5'); 136.90 (C4a); 131.80 (C1'); 120.25 (C2'); 118.58 (C8a); 111.61, 110.74 (C6', C3'); 103.96, 103.62 (C5, C8); 98.15 (C4); 55.54, 55.48 ( $\text{CH}_3\text{O-C6}$ ,  $\text{CH}_3\text{O-C7}$ ,  $\text{CH}_3\text{O-C4'}$ ,  $\text{CH}_3\text{O-C5'}$ ); 53.92 ( $\text{CH}_3\text{O-C3}$ ); 41.38 ( $\text{CH}_2\text{-C1}$ ).



#### 4.7 REACCIONES DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS.

##### **SÍNTESIS GENERAL DE IMIDAS.**

En el matraz de reacción se mezclan 0.01 mol de ácido carboxílico, 0.011 mol de nitrilo y 15 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . La mezcla de reacción se mantiene en atmósfera inerte y se enfria en un baño a  $-78^\circ\text{C}$ ; una vez enfriada se adiciona lentamente 0.011 mol de  $\text{Tf}_2\text{O}$ . Al acabar la adición se deja subir lentamente la temperatura hasta alcanzar los  $25^\circ\text{C}$ .

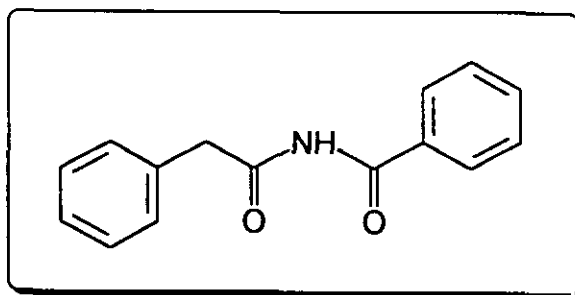
La reacción se deja a temperatura ambiente y con agitación durante 24 h. El exceso de reactivos volátiles se elimina a presión reducida, el bruto de reacción se disuelve en  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ , se hidroliza con  $\text{NaHCO}_3$  (2x25 ml) y posteriormente se lava con una solución saturada de  $\text{NaCl}$  (2x25 ml) hasta pH neutro. El crudo de reacción se purifica mediante cristalización o columna cromatográfica, dependiendo de la naturaleza del producto obtenido.



#### 4.7.1 SÍNTESIS DE N-(FENILACETIL)BENZAMIDA.

De acuerdo con el procedimiento general (apartado 4.7), se hacen reaccionar 1 g (0.0073 mol) de ácido fenilacético con 2.28 g (0.080 mol) de  $\text{TiF}_2\text{O}$  en presencia de 0.83 g (0.008 mol) de benzonitrilo. Tiempo de reacción 24 h.

Se obtienen 0.7 g de producto (40% rendimiento). El producto se purificó a través de una columna cromatográfica de gel de sílice empleando como eluyente pentano/éter etílico en proporción 1:1.5. Punto de fusión 131-132°C.



IR (BrK,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 3280 (f); 3080, 3040 (m); 2940 (d); 1720, 1685 (mf); 1610 (m); 1590 (d); 1515, 1470 (mf); 1370, 1250, 1200 (mf).

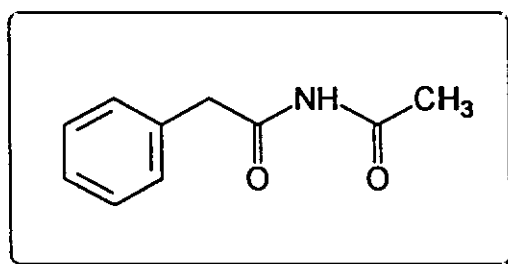
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 9.1 (s ensanchado, 1H); 7.85 (dd,  $J=7.0$ ,  $J=1.5$  Hz, 2H); 7.6 (tt,  $J=7.1$ ,  $J=1.5$  Hz, 1H); 7.45 (dd,  $J=7.0$ ,  $J=1.5$  Hz, 2H); 7.35 (m, 5H); 4.35 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 173.99, 164.46 ( $-\text{CO}-\text{CH}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{Ph}$ ); 133.55, 132.43 ( $\text{C1}$ ,  $\text{C1}'$ ); 133.09, 129.66, 128.79, 127.61, 127.05 (C aromáticos); 43.79 ( $-\text{CH}_2-$ ).

#### 4.7.2 SÍNTESIS DE N-(FENILACETIL)ACETAMIDA.

Según el procedimiento general descrito en el apartado 4.7, se hicieron reaccionar 1 g (0.0073 mol) de ácido fenilacético con 2.5 g (0.0088 mol) de anhídrido tríflico en presencia de 0.45 g (0.0110 mol) de acetonitrilo. Tiempo de reacción 48 h.

Se obtiene 0.4 g de producto (31% de rendimiento). El producto se purificó a través de una columna cromatográfica de gel de sílice, empleando como eluyente pentano/éter etílico en proporción 1:2.



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 3280, 3180 (d); 1740 (f); 1540 (d); 1250 (d).

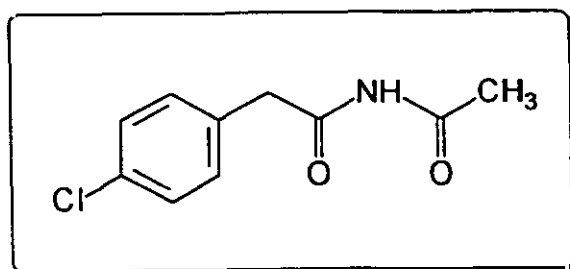
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 8.80 (s ensanchado, 1H); 7.40-7.20 (m, 5H); 3.78 (s, 2H); 2.38 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 172.31, 171.11 (2 -CO-); 133.01, 129.35, 128.93, 127.51 (C, aromáticos); 44.15 ( $\text{CH}_2$ ); 25.08 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 4.7.3 SÍNTESIS DE N-(p-CLOROFENILACETIL)ACETAMIDA.

De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 4.7 se hacen reaccionar 1 g (0.0058 mol) de ácido p-clorofenilacético con 1.99 g (0.007 mol) de  $\text{Tf}_2\text{O}$  y 0.36 g (0.088 mol) de acetonitrilo.

Se obtiene 0.6 g de producto (49% rendimiento). El producto se purifica por cristalización de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . Punto de fusión  $135\text{-}136^\circ\text{C}$ .

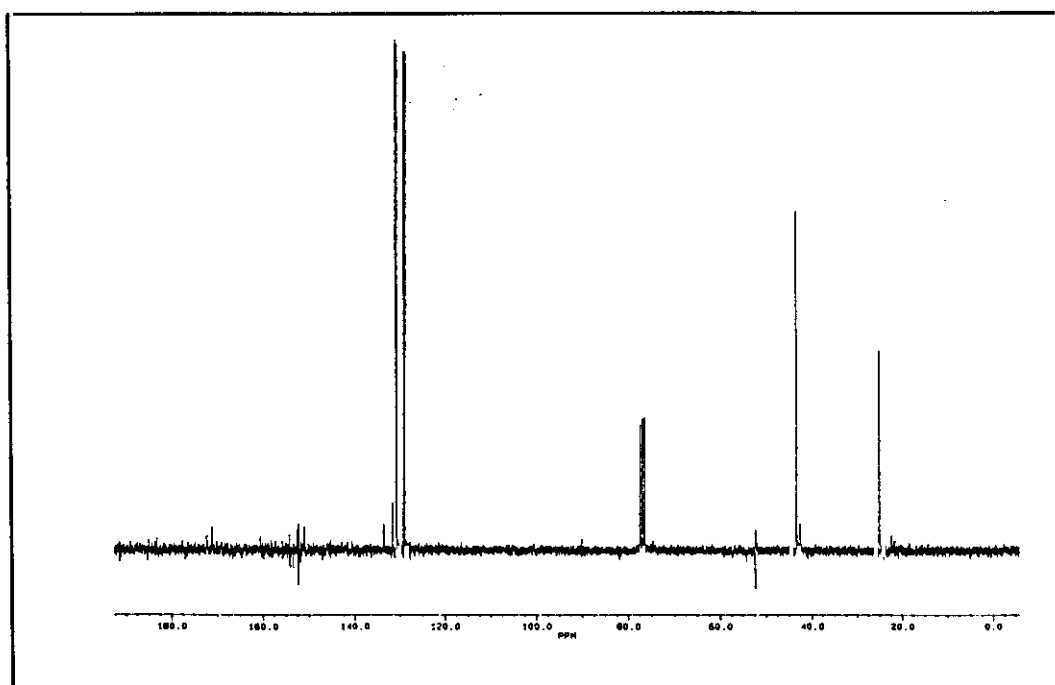
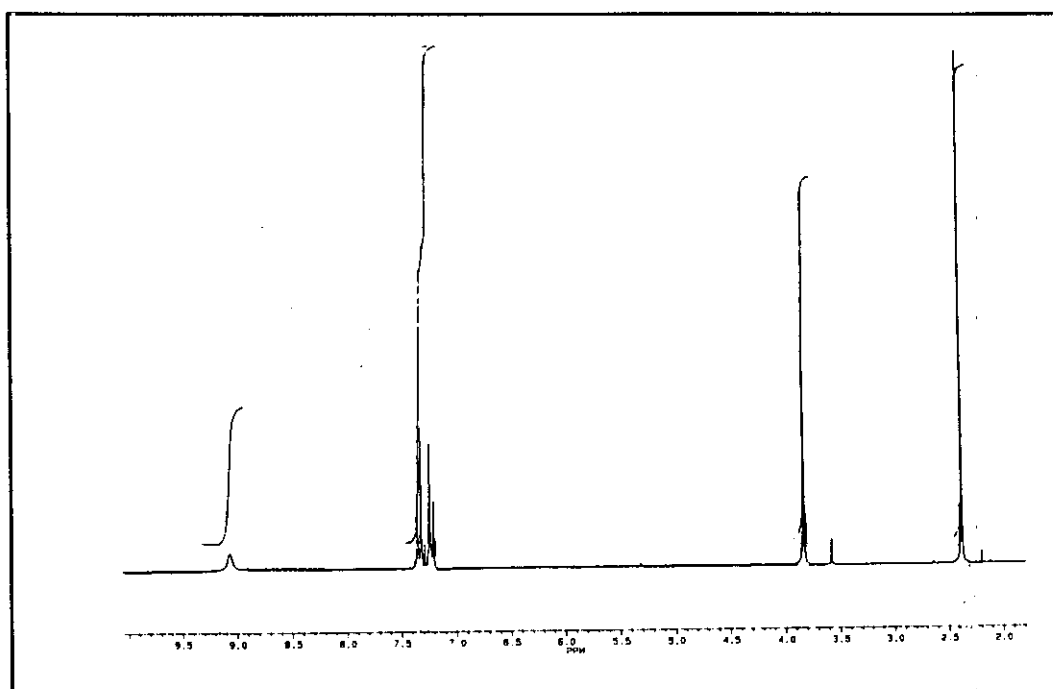


IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 3220 (d); 1750 (m); 1680, 1660 (mf); 1500 (f); 1320 (f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 9.06 (s ensanchado, 1H); 7.34-7.20 (m, 5H); 3.82 (s, 2H); 2.38 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 172.34, 171.17 (2 CO); 133.54, 132.60, 130.82, 128.95 (C aromáticos); 43.31 ( $\text{CH}_2$ ); 22.41 ( $\text{CH}_3$ ).

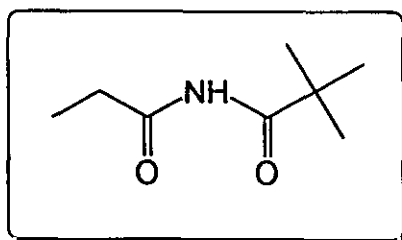
m/e: ( $\text{M}^+$ , %) 211 (M, 14); 169 (M-43, 32); 152 (M-59, 100).



#### 4.7.4 REACCIÓN DE ÁCIDO PROPIÓNICO CON $\text{Ti}_2\text{O}$ Y PIVALONITRILLO.

Según el método general descrito en el apartado 4.7 se hacen reaccionar 2 g (0.027 mol) de ácido propiónico con 8.38 g (0.029 mol) de  $\text{Ti}_2\text{O}$  en presencia de 4.9 g (0.059 mol) de pivalonitrilo. Tiempo de reacción 48 h.

En esta reacción se aíslan 0.8 g (20% rendimiento) de la imida correspondiente, a través de una columna cromatográfica de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de pentano/éter en proporción 2:1.:

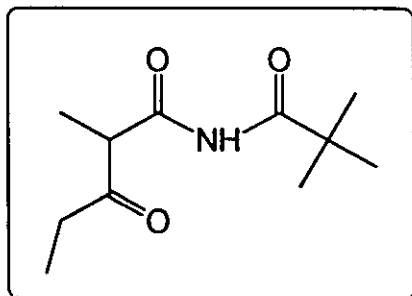


IR ( $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 3270 (d); 2990, 2980 (d); 1730, 1690 (mf); 1480, 1460 (d).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 8.80 (s ensanchado, 1H); 2.80 (c,  $J=7.2$  Hz, 2H); 1.20 (s, 9H); 1.08 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 177.59, 177.41 (2 CO); 39.87 ( $\text{C}-(\text{CH}_3)_3$ ); 30.85 ( $\text{CH}_2$ ); 26.63 ( $\text{CH}_3$ ); 7.9 ( $\text{CH}_3$ ).

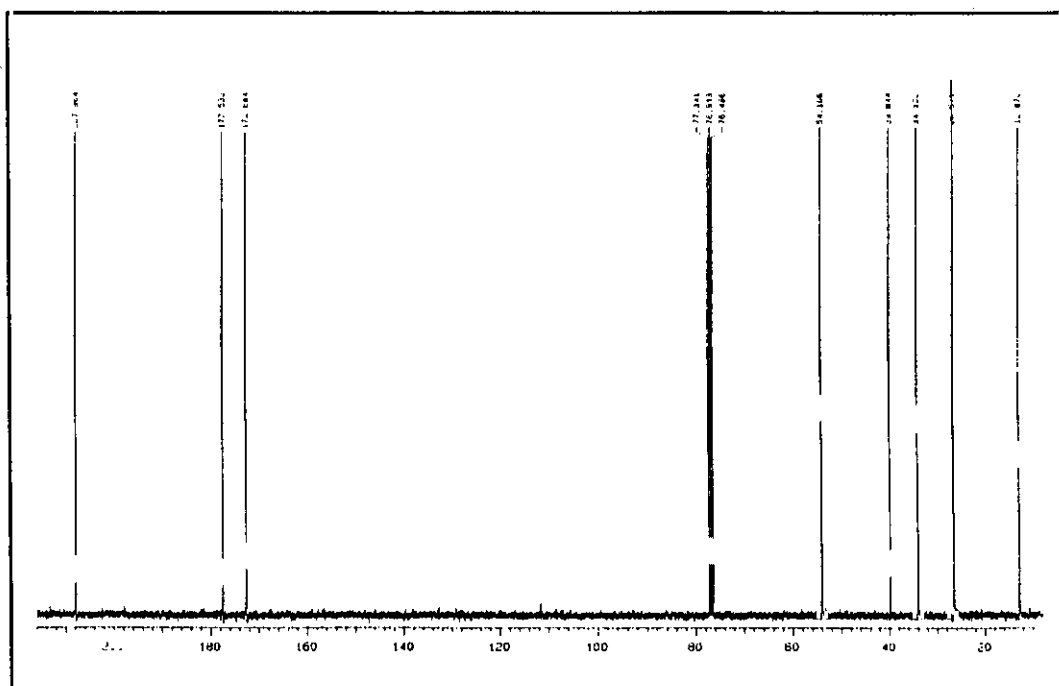
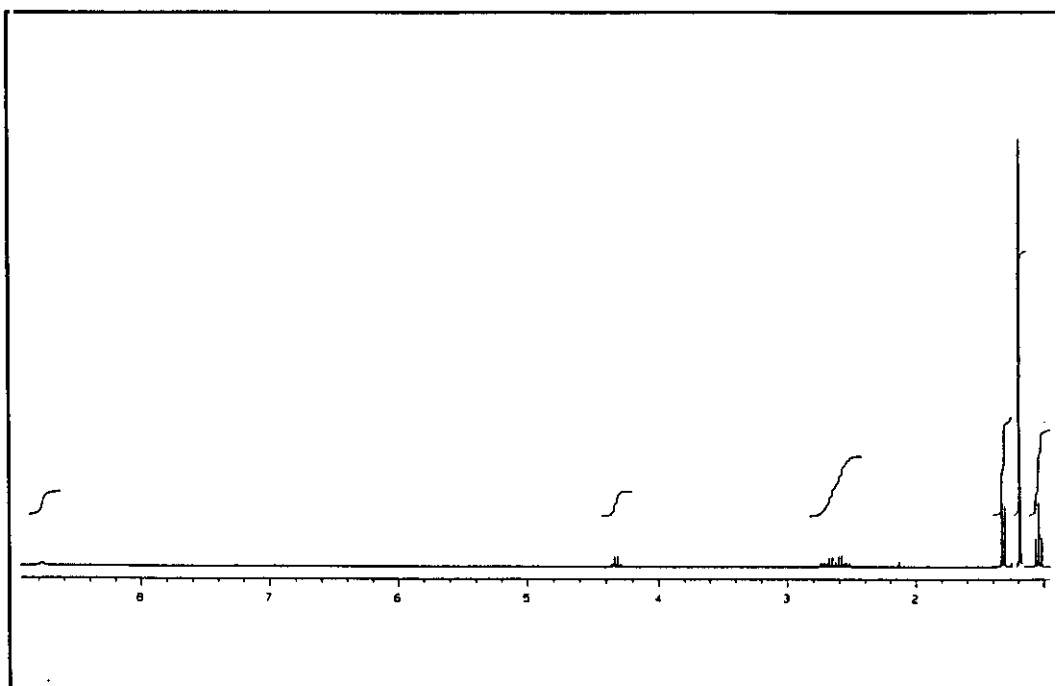
Además, en este caso se aíslan 2.3 g (40% rendimiento) de la 2-acilimida cuyos datos espectroscópicos se describen a continuación:



IR ( $\text{HCCl}_3$ ,  $\nu:\text{cm}^{-1}$ ): 3260 (d); 2990, 2980 (d); 1720, 1680 (mf); 1500, 1460 (f); 1360 (f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 8.80 (s ensanchado, 1H); 4.32 (c,  $J=7.3$  Hz, 1H); 2.8-2.5 (cc,  $J=18.3$  Hz,  $J=7.3$  Hz, 2H); 1.35 (d,  $J=7.3$  Hz, 3H); 1.20 (s, 9H); 1.04 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H).

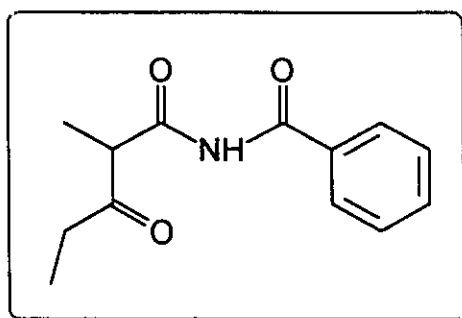
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta:\text{ppm}$ ): 207.96 (CO cetona); 177.53, 172.68 (2 CO imida); 54.10 (CH); 39.84 (C); 34.10 ( $\text{CH}_2$ ); 12.87 ( $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 7.43 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ).



#### 4.7.5 REACCIÓN DE ÁCIDO PROPIÓNICO CON $\text{Ti}_2\text{O}$ Y BENZONITRILO.

De acuerdo con el método descrito en el apartado 4.7 se hacen reaccionar 2 g (0.027 mol) de ácido propiónico con 8.38 g (0.0297 mol) de  $\text{Ti}_2\text{O}$  y 6.12 g (0.059 mol) de benzonitrilo. Tiempo de reacción 48 h.

En esta reacción se identifican dos productos principales, la imida correspondiente, con un 20% de rendimiento y cuyos datos coinciden con los de la bibliografía<sup>88</sup> y la 2-acilimida (42%), que se describe a continuación:



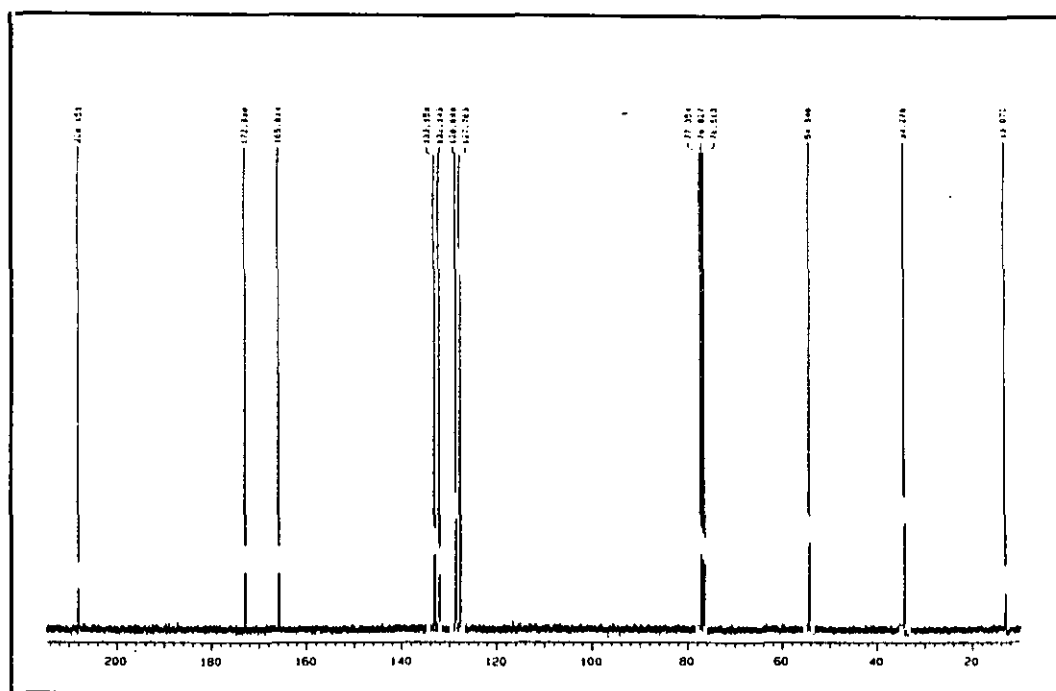
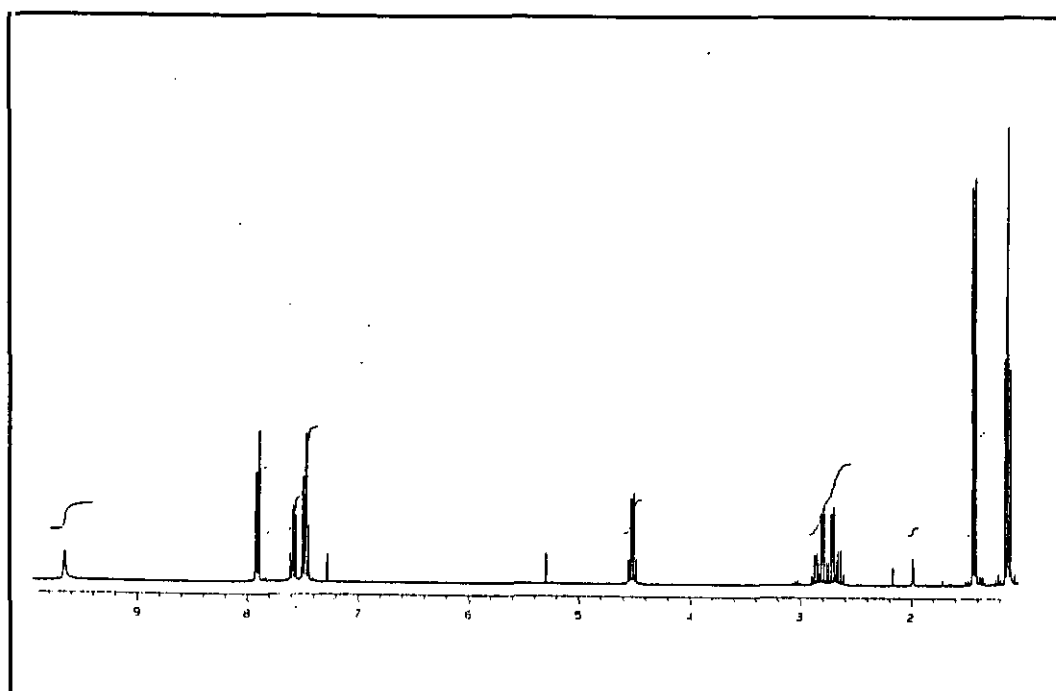
IR ( $\text{HCCl}_3$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 3300 (f); 2990, 2960 (d); 1710, 1680 (mf); 1470 (f).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 9.60 (s ensanchado, 1H); 7.90 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H); 7.60 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H); 7.45 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H); 4.70 (c,  $J=7.3$  Hz, 1H); 2.90-2.60 (cc,  $J=$  Hz,  $J=7.3$  Hz, 2H); 1.40 (d,  $J=7.3$ , 3H); 1.50 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 208.15 (CO, cetona); 172.93, 165.83 (2 CO imida); 133.15, 132.14, 128.69, 127.76 (C, aromáticos); 54.34 (CH); 34.27 ( $\text{CH}_2$ ); 13.07 ( $\text{CH}_3$ -CH); 7.48 ( $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ).

m/e: ( $\text{M}^+$ , %): 233 (M, 3.5); 177 (M-57, 60); 105 ( $\text{PhCO}^+$ , 100).





#### 4.7.6 REACCIÓN DE ÁCIDO BENZOICO CON $\text{Ti}_2\text{O}_3$ .

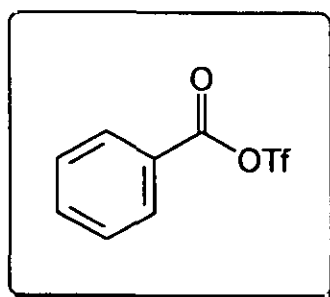
Con el fin de conocer más datos sobre la naturaleza de los intermedios formados en las reacciones de ácidos carboxílicos con  $\text{Ti}_2\text{O}_3$ , se llevó a cabo la reacción de ácido benzoico con anhídrido trifílico en  $\text{DCCl}_3$  y a temperatura ambiente. Para seguir la evolución del proceso, se han registrado espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN a diferentes tiempos lo que ha permitido obtener los datos que se indican en la tabla siguiente.

BENZOICO $\text{Ti}_2\text{O}_3$ t(h)	-CO-	C-1	C-2, C-6	C-3, C-5	C-4
	$\delta(\text{ppm})$				
0	172.75	129.31	130.25	128.49	133.88
0.5	173.01	129.01	130.34	128.54	134.11
7	174.05	128.93	130.69	128.75	134.87
40	175.86	125.83	131.34	129.14	136.63
	162.46	128.81	130.57	128.89	134.60
72	177.43	124.55	131.88	129.45	137.95
	162.56	128.63	130.60	128.91	134.71

#### 4.8 SÍNTESIS DE TRIFLATO DE BENZOILO.

Con el fin de conocer de forma inequívoca el desplazamiento químico de los C del triflato de benzoilo, se llevó a cabo su síntesis de acuerdo con el procedimiento descrito por Effenberger<sup>17</sup>.

Sobre una disolución de 0.9 g (0.0036 mol) de TfOAg en 10 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  anhidro, fuertemente agitada y bajo atmósfera inerte, se adicionan lentamente 0.5 g (0.0035 mol) de cloruro de benzoilo en 5 ml  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . La mezcla de reacción se mantiene durante 4 h. bajo agitación. Transcurrido este tiempo se deja depositar el AgCl y se toma una muestra para RMN.



IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\nu$ : $\text{cm}^{-1}$ ): 1760 (f). (Característica del CO)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 8.20-7.30 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ :ppm): 177.70 (-CO-); 138.21 (C4); 131.88 (C2, C6); 129.38 (C3, C5).

## **5. CONCLUSIONES**

## 5. CONCLUSIONES.

El estudio realizado acerca de la reactividad de compuestos carbonílicos  $\alpha$ -funcionalizados frente al  $\text{Tf}_2\text{O}$ , nos ha permitido obtener resultados muy diferentes dependiendo de la naturaleza del sustrato de partida, así como de las condiciones experimentales. A continuación se resumen brevemente las conclusiones que se deducen:

- 1.- Los compuestos carbonílicos  $\alpha$ -halogenados reaccionan frente al  $\text{Tf}_2\text{O}$  con formación de un catión trifiloxicarbenio, que es posible capturar en presencia de un nucleófilo adecuado. Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de nitrilos se aíslan las correspondientes 5-halopirimidinas. Al comparar la reactividad de estos compuestos carbonílicos con los análogos sin sustituir, se observa una ralentización del proceso debido posiblemente al efecto -I del halógeno, que retarda la reacción. Por último, a partir de la curva de [producto]/tiempo puede deducirse que se trata de un proceso autocatalítico.
- 2.- La reacción de  $\alpha$ -alcoxicetonas con  $\text{Tf}_2\text{O}$  no ha permitido extraer conclusiones, ya que en todos los casos se obtuvieron mezclas de reacción intratables.
- 3.- La reactividad de los  $\beta$ -cetoesteres frente al  $\text{Tf}_2\text{O}$  es función de la temperatura.
  - A temperatura ambiente se observó que los dos O carbonílicos (cetónico y el del ester) reaccionan con el anhídrido trifílico. En estas condiciones y en presencia de una base, no nucleófila, se obtiene una mezcla de triflatos vinílicos, por reacción a través del O cetónico.

- Cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y en presencia de nitrilo, se aísla una 2,6-dialquil-3-carbetoxi- $\gamma$ -pirona, cuya formación puede explicarse a través de triflatos de acilo como intermedios.
- Por otro lado, cuando se llevó a cabo la reacción a  $-75^{\circ}\text{C}$  se aisló una 2,6-dimetil-2-metilcarbetoxi-1,3-dioxin-4-ona, que corresponde al atrape del catión formado por ataque electrófilo del  $\text{Tf}_2\text{O}$  al O carbonílico del ester.

Asimismo, en este trabajo se aborda la reactividad de esteres y ácidos carboxílicos frente al  $\text{Tf}_2\text{O}$  de forma sistemática por primera vez. Ello nos ha permitido llegar a las siguientes conclusiones:

- 1.- Los esteres alifáticos reaccionan con  $\text{Tf}_2\text{O}$  a baja temperatura, dando lugar a un catión alcoxitrifiloxicarbenio como intermedio, que puede ser atrapado por un nucleófilo presente en el medio.
- Si se lleva a cabo la reacción en presencia de nitrilos, se produce el ataque nucleófilo y sucesivo de dos moléculas del mismo, aislándose directamente 4-alcoxipirimidinas con buenos rendimientos. Por ello estas reacciones constituyen un método alternativo y directo para la obtención de estos derivados.
- Cuando se emplean *esteres derivados del ácido fenil acético*, se aíslan 3-alcoxiisoquinolinas. En este caso, el ataque de una sola molécula de nitrilo conduce a un intermedio, que a través de un proceso de ciclación intramolecular, da lugar a 3-alcoxiisoquinolinas con buenos rendimientos. Eligiendo adecuadamente los sustratos de partida, este método permite la obtención de derivados de la papaverina en un sólo paso.

2.- En la reacción de **ácidos carboxílicos alifáticos** con  $\text{Tf}_2\text{O}$  y en presencia de nitrilos se aíslan imidas como producto mayoritario.

- La formación de estos productos podría ser explicada por reacción del nitrilo con el catión formado inicialmente, debido al ataque electrófilo del  $\text{Tf}_2\text{O}$  al O carbonílico. También se podría justificar a través de la formación de triflatos de acilo como intermedios del proceso.

- A partir de ácido propiónico se aísla asimismo la 2-acilimida (55). La formación de este producto puede ser explicada a través de la evolución de los intermedios originados por ataque del nitrilo al catión formado inicialmente.

3.- La reactividad de **esteres aromáticos** con  $\text{Tf}_2\text{O}$  se diferencia significativamente de la observada en el caso de sustratos alifáticos.

- Comparativamente, los esteres aromáticos tienen una menor reactividad frente al anhídrido triflico, por lo que es necesario forzar las condiciones de reacción. Mediante un estudio realizado por RMN se detecta la formación de ortoesteres mixtos que evolucionan hacia triflatos de acilo, como intermedios del proceso.

- Dada la naturaleza de los intermedios que se forman, conocidos por su carácter acilante, cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de arenos, se obtienen los correspondientes productos de acilación, diarilcetonas, con buenos rendimientos.

- 4.- La reactividad de **ácidos carboxílicos aromáticos** frente al  $\text{Tf}_2\text{O}$  se ha estudiado a través de RMN, lo que nos ha permitido seguir el proceso de ataque electrófilo por parte del  $\text{Tf}_2\text{O}$  al O carbonílico del ácido. Así, se ha detectado la formación de un complejo de coordinación entre el ácido y el  $\text{Tf}_2\text{O}$ , con desarrollo de carga positiva sobre el C carboxílico. Dicho intermedio evoluciona hacia un hidroxigem-bistriflato que elimina  $\text{TfOH}$  originando un triflato de acilo, de forma análoga a lo que sucede en los esteres aromáticos.



## **6. BIBLIOGRAFÍA**

## 6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R.; *Synthesis*, **1982**, 85.
2. García Martínez, A.; Herrera Fernández, A.; García Fraile, A.; Moreno Jiménez, F.; Hanack, M.; Subramanian L. R.; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1627.
3. Wright, M. E.; Pulley, S. R.; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2886.
4. Bentz, H.; García Martínez, A.; Perez Álvarez-Osorio, R.; Gómez Marín, M.; Hanack, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 9.
5. Dueber, E.; Stang, P. J.; Pfeiffer, W. D.; Summerville, R. H.; Imhoff, M. A.; Schleyer, P. R.; Hummel, K.; Buscher, S.; Harding, C. E.; Hanack, M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1970**, 9, 521.
6. García Martínez, A.; Espada Rios, I.; Teso Vilar, E.; *Synthesis*, **1979**, 5, 382.
7. García Martínez, A.; García Fraile, A.; Herrera Fernández, A.; *An. Quim.*, **1979**, 75, 723.
8. García Martínez, A.; Martínez Álvarez, R.; Teso Vilar, E.; *An. Quim.*, **1981**, 770, 196.
9. García Martínez, A.; Herrera Fernández, A.; Martínez Álvarez, R.; Sanchez Muñoz, G.; *An. Quim.*, **1981**, 77, 28.
10. García Martínez, A.; García Fraile, A.; Herrera Fernández, A.; García Sanchez, J. M.; *An. Quim.*, **1979**, 723.
11. a) Kraus, W.; Zartner G.; *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 13.  
b) Martínez García, A.; Teso Vilar, E.; Gomez Marin, M.; Ruano, C.; *Chem. Ber.*, **1985**, 118, 1282.
12. García Martínez, A.; Sanchez García, J. M.; Nuñez Álvaro, A.; *An. Quim.*, **1981**, 77 C, 209.
13. García Martínez, A.; Herrera Fernández, A.; Martínez Álvarez, R.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; Osío Barcina, J.; Pargada Iglesias, L.; Unanue, R.; Subramanian, L. R.; Hanack, M.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1988**, 25, 1237.

14. García Martínez, A.; Martínez Álvarez, R.; García Fraile, A.; Subramanian, L. R.; *Synthesis*, **1987**, 49.
15. Dodd, R. H.; Poissonnet, G.; Potier, P.; *Heterocycles*, **1989**, 29, 2.
16. Effenberger, F.; Epple, G.; *Angew. Chem.*, **1972**, 84, 294.
17. Effenberger, F.; Epple, G.; Eberhard, J. K.; Bühler, U.; Sohn, E.; *Chem. Ber.*, **1983**, 116, 1183.
18. Fahlberg, A.; *Chem Ber.*, **1889**, 22, 757.
19. a) Karger, M. H.; Mazur, Y.; *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 528.  
b) Karger, M. H.; Mazur, Y.; *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 532.  
c) Karger, M. H.; Mazur, Y.; *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 540.
20. Lorenz, W.; Maas, G.; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 375.
21. Ghosez, L.; Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Taleb-Sahraoui, S.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1981**, 10, 879.
22. Gramstad, T.; Husebye, S.; Saebö, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3919.
23. Gramstad, T.; Husebye, S.; Saebö, J.; *Acta Chemica Scandinavica*, **1985**, 39, 505.
24. García Martínez, A.; Martínez Álvarez, R.; Osío Barcina, J.; Moya Cerero, S.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; Hanack, M.; Subramanian, L. R.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1990**, 1571.
25. Effenberger, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1980**, 19, 151.
26. Lowry, T. H.; Schueller, K.; *"Mechanism and Theory in Organic Chemistry"*, Harper & Row, N. Y., **1976**, 222.
27. Shirling, J. M.; *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 198.
28. Crossland, R. K.; Wells, W. E.; Shiner, V. H. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 4217.
29. Stang, P. J.; Anderson, A. G.; *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 781.
30. Howells, R. D.; McCown, J. D.; *Chem. Rev.*, **1977**, 69.
31. García Martínez, A.; Martínez Álvarez, R.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; Hanack, M.; Subramanian, L. R.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 581.
32. García Martínez, A.; Subramanian L.R.; Herrera Fernández, A.; Martínez Álvarez, R.; *Syntesis*, **1984**, 481.
33. McMurry, J. E.; Scott, W. J.; *Tetrahedron*, **1980**, 21, 4313-4316.

34. Echavarren, A. M.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5478.
35. García Martínez, A.; Herrera Fernández, A.; Martínez Álvarez, R.; Bueno Calderón, J. M.; Hanack, M.; Subramanian L.R.; *Synthesis*, **1986**, 1076.
36. Brown, L.; Koreeda, M.; *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3876.
37. García Martínez, A.; Martínez Álvarez, R.; García Fraile, A.; *Synthesis*, **1986**, 222.
38. a) García Martínez, A.; Martínez Álvarez, R.; Teso Vilar, E.; Gómez Antón, M.R.; Espada Rios, I.; *An. Chim.* **1981**, 77, 150.  
b) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; Ruano Franco, C.; García Fraile, A.; Soto Salvador, J.; *Synthesis*, **1987**, 321.
39. Stang, P. J.; Fox, D. P.; Collins, C. J.; Watson, C. R.; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 364.
40. Stang, P. J.; *Comunicación Personal*.
41. García Martínez, A.; Herrera Fernández, A.; Molero Vílchez, D.; Hanack, M.; Subramanian, L. R.; *Synthesis*, **1992**, 1053.
42. a) Serban, A.; Watson, K. G.; Warwer, R. B.; (ICI Australia Ltd.) Australian Patent 535637, 1984; *Chem Abstr.* **1984**, 101, 67792.  
b) Pteidener, W.; "Pyrimidines, Pteridines and purines" Lonza Ltd. Organic Chemical. **1986**.
43. Seiler, A.; Müller, V. (Ciba-Geigg AG) Eur. Pat. Appl. EP 136976, 1985; *Chem Abstr.* **1986**, 104, 47176.
44. Schwamborn, M.; Kühle, E.; Klauke, E.; Brandes, W.; Koller, W.; (Bayer AG) DOS DE 3436380, 1986; *Chem. Abstr.*, **1986**, 105, 2232.
45. Moore, J.W.; Pearson, R. G.; "Kinetics and Mechanism", John Wiley & Sons, **1981**, 26.
46. Hung, J.; Werbel, L. M.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1987**, 24, 741.
47. Brown, D. J.; Ford, P. W.; *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 568.
48. Erans, R. E.; Savage, G. P.; Gough, D. A.; *Aust. J. Chem.*, **1990**, 43, 733.
49. a) Wiley, R. H.; Smith, N. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 3531.  
b) Jung, M. E., Lowe, J. A.; Lyster, M.A.; Node, M.; Pfluger, R. W.; Brown, R. W.; *Tetrahedron*, **1984**, 40, 4751.
50. Morgan, T.; *Abs. of Paper of the Am. Chem. Soc.*, **1990**, 200, 61.

51. March, J.; *"Advanced Organic Chemistry. Reaction, Mechanism and Structure"*, Ed John Wiley & Sons. New York 4<sup>o</sup> Ed., 265.
52. a) Moriyasu, M.; Kato, A.; Hashimoto, Y.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1986**, 515.  
b) Evans, D. A.; Sjogren, E. B.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3787.
53. Gelin, S.; Gelin, R.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1969**, 1, 231.
54. Kato, T.; Hozumi, T.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1972**, 20, 1574.
55. Dehmlow, E. V.; Rahman Shamout, A.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1982**, 2062.
56. Masayuki Sato; Keiko Sekiguchi; Hiromichi Ogasawara; Chikara Kaneko; *Synthesis*, **1985**, 224.
57. Tomoyasu Iwaoka; Masayuki Sato; Chikara Kaneko; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1241.
58. Masayuki Sato; Chikara Kaneko; Tomoyasu Iwaoka; Yoshiro Kobayashi; Takao Lida; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 699.
59. Keuimi, T.; Yoshima, K.; Shimada, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn*; **1988**, 455.
60. a) Rheinheimer, J.; Eicken, K.; Plath, P.; Paul, G.; (BASF A. G.) Eur Pat. Appl. EP 346, 789 (Cl. C07D239/60) 1989. *Chem. Abstr.* **1990**, 112, 216968a.  
b) Wada, A.; Yamamoto, J.; Ohki, K.; Nagai, S.; Sakanatomo, S.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1990**, 27, 1831.
61. Giencke, W.; Buer, K.; Biernngen, H.; Ger Offen DE 3816, 994 (Cl. A01N13/54), 1989. *Chem. Abstr.*, **1990**, 113, 54334g.
62. El-Bahaie, S.; *Pharmazie*, **1989**, 44, 492.
63. Wada, N.; Kusano, S.; Toyokawa, Y.; (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd.; Ihara Chemical Industry Co., Ltd.); Eur. Pat. Appl. EP 321, 846 (Cl. C07D239/60), 28 jun 1989, Jp Appl. 87/324, 964, 22 dec. 1987. *Chem. Abstr.*, **1990**, 112, 93933a.
64. a) Katrisky, A.R.; Rees, C. W.; *"Comprehensive Heterocyclic Chemistry. The Structure, Reaction Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds"*. Pergamon Press. Ltd Oxford England, **1984**.  
b) Kundu, N. G.; Schmitz, S. A.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1981**, 19, 463.
65. Brown, D. J.; Ford, P. W.; *J. Chem. Soc (c)*, **1967**, 588.

66. a) Shamma, M.; *"The Isoquinoline Alkaloids"*, Academic Press, New York, **1972**.  
b) Kametami, T.; Fukumoto, K.; *"Chemistry of Heterocyclic Compounds, Isoquinolines Part I"*, Grethe, G(ED), John Wiley, New York, **1981**, 139.
67. Falotico, R.; Kanoja, R.M.; Ortho Pharmaceutical Corp. U. S. US 4, 822, 800 (Cl. 514-309; A61K31/47), **1989**; *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 134014b.
68. Kanoja, R. M.; Lever O. W. Jr.; Ortho Pharmaceutical Corp. U. S. US 4, 880, 817 (Cl 514-309; A61K31/47), **1989**-, *Chem. Abstr.* 112198139z.
69. García Martínez, A.; Herrera Fernández, A.; Molero Vílchez, M. D.; Laorden Gutierrez, M. L.; Subramanian, L. R.; *Synlett*, **1993**, 229.
70. a) Bischler, A.; Napieralski, B.; *Org. React.*, **1951**, 6, 74.  
b) Eaton, P. E.; Carlson, G. R.; Lee, J. T.; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 4071.
71. a) Pictet, A.; Spengler, T.; *Chem. Ber.*, **1911**, 44, 2030.  
b) Bobbitt, J. M.; *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1973**, 15, 99.
72. a) Pictet, A.; Gams, A.; *Chem. Ber.*, **1909**, 42, 2943.  
b) Simon, L.; Talpas, G.; *Pharmazie*, **1974**, 29, 314.
73. a) Renger, B.; Konz, E.; Rüger, W.; *Synthesis*, **1988**, 683.  
b) Bartman, W.; Konz, E.; Rüger, W.; *Synthesis*, **1988**, 680.
74. Madroñero, R.; Vega, S.; *An. Chim.*, **1988**, 84, 358.
75. Hibino, S.; Sugino, E.; Adachi, Y.; Nonu, K.; *Heterocycles*, **1989**, 28, 275.
76. Azadi-Ardakani, M.; Wallace, T. W.; *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5939.
77. Stang, P. J.; Hanack, M.; *"Vinyl Cations"*, **1979**, 473.
78. a) Bates, R.B.; Fletcher, F. A.; Janda, K. D.; Miller, W. A.; *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3038.  
b) Zil'berman, E. N.; *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)*, **1986**, 29, 331.
79. Vinokurov, V.A.; Gaevoi, E.G.; Ryazanova, L.A.; Karakhanov, R.A.; *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **1986**, 22, 1783.
80. a) Schellhammer, C. W.; *"Houben Weyl"*, 4<sup>o</sup> Ed., **1973**, VII.2a.  
b) Olah, G. A.; *"Friedel Crafts Chemistry"*, Ed John Wiley & Sons, New York, **1973**.
81. Norris, J. F.; Arthur, P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 874.
82. Man, E. H.; Hauser, C. R.; *J. Org. Chem.*, **1952**, 17, 397.

83. Olah, G. A.; Westerman, P.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 3706.
84. Lorenz, W.; Maas, G.; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 375.
85. Berad, C. P.; Baum, K.; Grakauskas, V.; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 3673.
86. Stang, P. J.; Dueber, T. E.; *Org. Synth.*, **1974**, 54.
87. Evans, D. A.; Smith, G. F.; Wahid, M. A.; *J. Chem. Soc. (B)*, **1967**, 590.
88. Etter, M. C.; Reutzel, S. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 2586.